

**Beitrag zur Verträglichkeit von  
Sulfonylharnstoffpräparaten  
im Rahmen  
der oralen Diabetes-Therapie**

**Klinische Untersuchungen mit einem neuen  
Sulfonylharnstoffpräparat in Bezug auf die  
Leberverträglichkeit**

Ortwin ~~Alt~~

1961







**Beitrag zur Verträglichkeit von  
Sulfonylharnstoffpräparaten  
im Rahmen  
der oralen Diabetes-Therapie**

**Klinische Untersuchungen mit einem neuen  
Sulfonylharnstoffpräparat in Bezug auf die  
Leberverträglichkeit**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Ortwin Alt**  
aus Straubing

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20.6.1961



MEINEN VERSTORBENEN ELTERN

und

MEINEM ONKEL

GEWIDMET



## INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung (geschichtliche Entwicklung bis zu den Sulfonylharnstoffpräparaten).
2. Theorien über die Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffpräparate
3. Klinik der oralen Diabetestherapie mit den Sulfonylharnstoffpräparaten
  - A) Indikation und Abgrenzung des Indikationsgebietes
  - B) Spezielle klinische Erfahrung über die Verträglichkeit von BZ 55 und D 860 im Rahmen der oralen Diabetes-Therapie
4. Klinische Untersuchungen mit einem neuen Sulfonylharnstoffpräparat (BH 135) besonders in Bezug auf die Leberverträglichkeit
  - A) Pharmakologie
  - B) Klinische Ergebnisse mit BH 135
    1. Zahl der behandelten Patienten
    2. Dosierung von BH 135 im Vergleich zu BZ 55 und D 860
    3. Blutzuckersenkender Effekt
    4. Wirkung auf die Kompensation des Stoffwechsels
    5. Verträglichkeit von BH 135 im Vergleich zu BZ 55 und D 860
      - a) Allgemeine Verträglichkeit
      - b) Allergische Nebenwirkungen (mit besonderer Beachtung der Wirkung auf das Blutbild)
      - c) Toxische Nebenwirkungen (mit besonderer Beachtung der Wirkung auf die Niere durch fortlaufende Urinkontrolle)
      - d) Klinische Untersuchungen über die Leberverträglichkeit von BH 135 im Rahmen der oralen Diabetes-Therapie (fortlaufende Bestimmung der Serumfermentaktivitäten, alkalische Phosphatase, Aldolase, SGPT, SGOT)
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis
7. Lebenslauf



## (GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG BIS ZU DEN SULFONYLHARNSTOFFPRÄPARATEN)

Mit der Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST (1921) schien das Problem einer Behandlung des Diabetes mellitus zunächst gelöst.

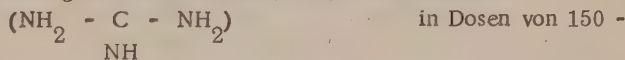
In der Folgezeit jedoch zeigte die tägliche klinische Erfahrung, dass nicht jede diabetische Stoffwechselstörung mit Insulin zu kompensieren war, dass also nicht jeder Diabetesfall immer nur auf einem Insulinmangel beruhen konnte, sondern dass andere, dem Insulineffekt entgegenwirkende Faktoren beteiligt sein können. Die Vorstellungen von der Pathophysiologie des Diabetes sind dadurch sehr viel komplizierter geworden.

Abgesehen davon, dass gegenregulatorische, blutzuckersteigernde Hormone des HVL, der Nebenniere und das in den A-Zellen des Pankreas gebildete Glucagon die Insulinwirkung zu hemmen vermögen, berichten BORNSTEIN und PARK u. a. über ein beta-Lipoprotein, das die Aufnahme der Glucose durch das Zwerchfell der Ratte, einem häufig zum Nachweis der Insulinwirkung verwandten Test, hemmt und welches im Serum von Diabetikern ebenfalls nachgewiesen werden konnte.

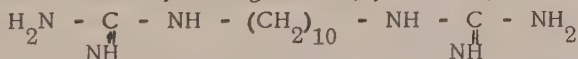
MIRSKI fand in der Leber einen Faktor von Fermentcharakter, der die Insulinwirkung inhibiert und den er Insulinase nannte. So hat das Versagen der Insulintherapie in vielen Fällen und die Schwierigkeiten, die sich durch die Notwendigkeit einer Insulininjektion vor allem für die älteren Diabetiker ergeben, den Wunsch nach einer Ergänzung der Insulintherapie immer dringlicher werden lassen.

Im Folgenden sei nun ein kurzer geschichtlicher Rückblick über die Entwicklung der oral wirkenden, den Blutzucker senkenden Substanzen gestattet.

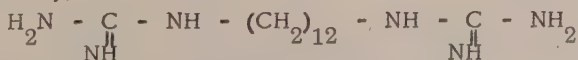
Die Geschichte der oral wirksamen, hypoglycämisierend wirkenden Substanzen beginnt mit der Feststellung von WATANABE (1918), dass Guanidin



250 mg/kg bei Kaninchen deutlich eine Blutzuckersenkung herbeiführt. Da diese Substanz gleichzeitig neurotoxisch wirkte, versuchten FRANK, NOTHMANN und WAGNER durch eine Änderung des Moleküls diesen Effekt unter Erhaltung der blutzuckersenkenden Eigenschaft zu beseitigen. Dabei gelang ihnen die Synthese von zwei Substanzen, dem Dekamethylen-Diguanidin (Synthalin A)



und seiner besser verträglichen Weiterentwicklung, dem Dodekamethylen-Diguanidin (Synthalin B),



die von ihnen 1926 in die Klinik eingeführt wurden.

Eine weitere Guanidinverbindung, die damals bei Diabetikern überprüft wurde, war das Galegin (Isoamylenylguanidin).

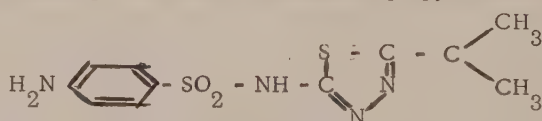
Die grossen Hoffnungen, die anfangs auf diese Substanzen bei der Behandlung des Diabetes gesetzt wurden, erfüllten sich jedoch nicht. Das Präparat hatte einen insulinähnlichen Effekt und wurde bei leichteren bis mittelschweren Fällen verabreicht, wobei ein ausgezeichneter Einfluss auf die Hyperglykämie und Glucosurie (BERTRAM 1927), jedoch keine Beseitigung einer Acidose feststellbar waren.

Über den Wirkungsmechanismus glaubte BERTRAM sagen zu können, dass das Synthalin einen parasympathischen Reiz setzte, der bei chronischer Anwendung des Präparates zu einer Schädigung des insulinproduzierenden Gewebes und zuletzt zu einer Erschöpfung führe, so dass GRAFE mit Recht von einer "Guanidinpeitsche" sprach. Dabei nahm man beim Synthalin auch noch einen extrapankreatischen Angriffspunkt an, da es auch beim pankreasdiabetischen Tier eine blutzuckersenkende Wirkung zu entfalten vermag, so dass man als möglichen Angriffspunkt die Leber in Erwägung zog und an eine gehemmte Glycogenausschüttung bzw. verminderte Glyconeogenese dachte.

Eine endgültige Klarheit über diese Hypothesen konnte jedoch nicht erzielt werden, da das Präparat wegen seiner grossen Toxizität, die zu einer Leber- und Nierenzellschädigung durch hydropische Degeneration und, bei höherer Dosierung zu erheblichen Nebenerscheinungen am Magen-Darm-Trakt führte, allmählich wieder aus der Diabetestherapie verschwand.

Die Suche nach einer anderen Möglichkeit einer oralen Therapie des Diabetes ging zunächst erfolglos weiter, wobei bemerkenswert ist, dass bereits 1930 von RUIZ, SILVA und LIBERSON veröffentlichte Arbeit, die erstmals über den blutzuckersenkenden Effekt eines Sulfonamids (Methylthioimidazol) berichtet, unbeachtet blieb.

Denn erst 1942 wurden die Sulfonamide durch JANBON und seine Mitarbeiter wegen ihrer blutzuckersenkenden Wirkung erneut in den Mittelpunkt gerückt. Sie beobachteten bei der klinischen Prüfung eines 1941 von VONKENNEL und KIM-MING zuerst beschriebenen p-Aminobenzolsulfamidisopropylthiodiazol (IPTD),



dass es den Blutzucker in Abhängigkeit vom Sulfonamidspiegel des Blutes senkt. JANBON und Mitarbeiter stellten fest, dass diese Substanz nur sehr langsam vom Organismus ausgeschieden wird. Nach Gaben von 3 g wurde das Sulfonamid noch bis zu einer Woche später im Harn nachgewiesen. Die erste klinische Anwendung des IPTD verlief dramatisch, da ernste hypoglykämische Zwischenfälle mit Bewusstseinstörung und sogar einzelne Todesfälle beobachtet wurden. Das Erscheinungsbild entsprach ziemlich genau dem der Insulinhypoglykämie. Die Folgen einer durch IPTD verursachten Hypoglykämie konnten nur durch frühzeitige und

ausreichende Traubenzuckergaben beherrscht werden.

LOUBATIÈRES hat diese Beobachtungen sehr bald aufgegriffen und im Tierversuch nachgeprüft. Am Hund konnte er bestätigen, dass maximale Sulfonamidspiegel mit einem extrem niedrigen Zuckerspiegel im Blut zusammenfallen. Das Leberglykogen war nach IPTD-Gaben regelmässig erheblich vermehrt. Weitere Untersuchungen LOUBATIÈRES zeigten, dass am pankresektomierten Hund der bei 200 - 300 mg% liegende Blutzucker beinahe unbeeinflusst blieb. Auch beim alloxandiabetischen Tier fehlt der hypoglykämisierende Effekt, wie LA BARRE und REUSE 1947 nach einer Behandlung der Tiere mit 150 mg Alloxan feststellen konnten. Das Präparat entfaltet also seine Wirkung nur dann, wenn noch Eigeninsulin vorhanden ist, da beim Tierversuch die Gegenwart mindestens eines funktionsfähigen Pankreasrestes Voraussetzung war. LOUBATIÈRES zog daher bezüglich des Wirkungsmechanismus beim IPTD den Schluss, dass die Insulinsekretion stimuliert wird.

Bereits 1946 hatte LOUBATIÈRES das IPTD als geeignet für die Diabetestherapie vorgeschlagen, ohne dass jedoch eine breitere klinische Erprobung erfolgt wäre; vielleicht mögen der Eindruck der dramatischen Zwischenfälle bei Janbon und die im Tierversuch zu einer nachhaltigen Blutzuckersenkung erforderlichen hohen Dosen des Sulfanylamids dazu beigetragen haben. Auch stand man damals ganz unter dem überwältigenden Eindruck der chemotherapeutischen Wirkung der Sulfonamide, wobei der hypoglykämisierende Effekt vielfach nur als unerwünschte Nebenerscheinung gewertet wurde.

Dennoch hatten schon 1944 JANBON und seine Mitarbeiter, BOVET und DUBOST und LOUBATIÈRES Untersuchungen durchgeführt, die sich mit den Beziehungen zwischen der chemischen Struktur des IPTD und der Senkung des Blutzuckers befassen. Interessanterweise glaubte man damals, dass die blutzuckersenkende Wirkung eng an das p-Aminobenzolsulfamidothiodiazol-Grundgerüst gebunden ist. Insbesondere wurde die para-ständige Aminogruppe (heute jedoch beim D 860 durch eine Methylgruppe durchaus ersetzbar, bei bleibendem oder sogar gesteigertem blutzuckersenkendem Effekt, wie LINDNER, RUSCHIG, KORGER u.a. fanden) am Benzolkern als unentbehrlich vermutet. Hingegen konnte die aliphatische Seitenkette am Thiodiazol in gewissem Umfang ohne Verlust der blutzuckersenkenden Wirkung variiert werden. Um die hypoglykämisierende Wirkung der Sulfonamide blieb es still bis 1956.

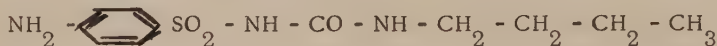
Dagegen wurde 1954 sowohl das Synthalin als auch das IPTD von einem Arbeitskreis um v. HOLT, der sich mit alpha-zytotoxischen Substanzen im Tierversuch beschäftigte, wieder aufgegriffen und erstmals einer genauen histologischen Untersuchung zugeführt. Dabei fand man, dass das Synthalin eine in ausgeprägten Fällen bis zu 90 % betragende, das IPTD eine praktisch vollständige Schädigung der A-Zellen des Pankreasinselsystems bewirken.

Nach Dosen von 1 - 2 g IPTD/kg bei Kaninchen und nach 0,6 - 1,25 g/kg bei Ratten fanden die Autoren erhebliche degenerative Veränderungen und einen Verlust der A-Zellen, die z. T. vollständig verschwunden waren. Die Hyperglykämie

mie alloxandiabetischer Tiere konnte durch 1 - 2 Gaben von IPTD häufig normalisiert werden, wobei die Intensität der A-Zellschäden der Wirkung auf den Blutzucker entsprach.

Das gleichzeitige Vorkommen degenerativer Veränderungen und einer Blutzuckersenkung wurde zugleich auch als endgültiger Beweis für die bisher noch nicht gesicherte Vorstellung herangezogen, dass die A-Zellen ein dem Insulin antagonistisch wirksames Hormon, das von Bürger entdeckte Glukagon produzieren, eine Beobachtung, die 1955 von LOUBATIERES bestätigt wurde.

Aber erst im Jahre 1955, als FRANKE und FUCHS (Berlin) bei der Erprobung der bakterio statischen Wirkung eines Depot-Sulfonamids der Firma Boehringer, einem Sulfanilylbutyl-karbamid



an Pneumoniekranken Zwischenfälle beobachteten, die sie als hypoglykämische Zustände erkannten, entschloss man sich, bewusst Präparate mit möglichst günstiger blutzuckersenkender Wirkung herstellen und erproben zu lassen.

Dieser Fortschritt in der Diabetestherapie und die endgültige Einführung der Sulfonamide in dieselbe war durch die Zusammenarbeit der wissenschaftlichen Abteilungen der Farbwerke Hoechst AG und der Firma Boehringer und Söhne ermöglicht worden.

Das erste derartige Präparat mit der Prüfungsbezeichnung BZ 55 wurde zunächst von FRANKE und FUCHS und später auf breiterer Basis von BERTRAM, STÖTTER u. a. einer genauen klinischen Prüfung unterzogen und 1956 als Invenol (Hoechst) bzw. Nadisan (Boehringer) in den Handel eingeführt. Während es sich bei diesem Präparat, wie folgende Strukturformel zeigt



noch um ein echtes Sulfonamid mit einem Butylrest in der Seitenkette handelt, wurde bei dem 1 Jahr später unter der Prüfungsbezeichnung D 860 als Rastinon (Hoechst) bzw. Artosin (Boehringer)



in den Handel gebrachten Präparat die in para-Stellung zum  $\text{SO}_2$  am Benzolkern befindliche  $\text{NH}_2$ -Gruppe durch eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe ersetzt, was den grossen Vorteil hat, dass dieses Präparat keinen Sulfonamidcharakter, also keine chemotherapeutische Wirkung zeigt und damit einen Teil der später noch genauer auszuführenden Nebenwirkungen des BZ 55 nicht aufweist. Mit dem Ersatz der  $\text{NH}_2$ -Gruppe durch  $\text{CH}_3$  wurde eine neue Substanz gefunden, die ebenso wie die darauf aufbauenden Derivate unter der Gruppenbezeichnung "Sulfonylharnstoffe" zusammengefasst werden.

Erwähnt seien noch drei weitere Präparate dieser Reihe:

- a) Das vor allem in der Schweiz und in anderen Ländern mit befriedigendem Erfolg verwendete Chlorpropamid mit einem Cl in para-Stellung zur  $\text{SO}_2$ -Gruppe, das aber nach BÄNDER, ROOT u.a. bei höherer Dosierung degenerative Veränderungen an der Leber und an der Niere eine Tubulusschädigung bewirken soll, weshalb es bei uns nicht verwendet wird.
- b) Das wegen einer abweichenden Struktur ( $\text{NH}_2$  in meta-Stellung) interessante Metahexamid, eine para-Methyl-m-Amino-Sulfonyl-Verbindung, die an Stelle der Butyl- eine Cyclohexyl-Gruppe in der Seitenkette trägt. Dieses Präparat war an der Klinik von Prof. Steigerwaldt einer genauen Prüfung unterzogen worden, wobei die antidiabetische Wirkung als gut zu bezeichnen war. Wegen der Toxizität auf die Leber kam es jedoch nicht in den Handel.
- c) Als letztes Sulfonylharnstoffpräparat sei das von uns z.Z. einer klinischen Prüfung unterzogene BH 135 erwähnt. Über die Erfahrungen mit diesem Präparat wird später an Hand von eigenen Untersuchungen berichtet.

## THEORIEN ÜBER DIE WIRKUNGSWEISE DER SULFONYLHARNSTOFFPRÄPARATE

Schon die Vielzahl der über den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffpräparat (SH-Präparate) bestehenden, z.T. sehr differenten Theorien, denen oft nur das konstant fassbare Symptom der Blutzuckersenkung gemeinsam ist, zeigt deutlich, dass man auch heute noch nicht, in Analogie zur Wirkungsweise des Insulins und der Biguanide, über das Stadium der Hypothese hinausgekommen ist. Deshalb dürfte in diesem Rahmen ein kurzer Überblick über die z.Z. diskutierten Theorien genügen.

Seit FRANKE und FUCHS (1955) u.a. bei der Behandlung von stoffwechselgesunden Patienten mit gewissen Sulfonamiden, die zunächst neben dem chemotherapeutischen Effekt als unerwünscht angesehene blutzuckersenkende Wirkung als echte hypoglykämische Zustände objektivieren konnten, wurden solche Präparate einer eingehenden klinischen (Bertram, Stötter u.a.) und tierexperimentellen (v. Holt und Mitarbeiter) Untersuchung zugeführt.

Dabei zeigte sich, dass der hypoglykämisierende Effekt bestimmter Sulfonamide bei stoffwechselgesunden Menschen und Tieren jederzeit reproduzierbar ist und man z.B. bei einem 70 kg schweren Menschen nach Verabreichung von 1 - 3 g eines Sulfonamids eine Blutzuckersenkung auf Werte von 60 - 80 mg% über längere Zeit hervorrufen kann. Das Ausmass der Blutzuckersenkung wies jedoch eine gewisse Altersabhängigkeit auf, da sie bei älteren Personen über 65 Jahren signifikanter war als beim Jugendlichen unter 20 Jahren (KLOTZBÜCHER). Bei Überprüfung dieser klinischen Beobachtungen im Tierversuch ergab sich, wie auch schon einleitend beschrieben, dass die Sulfonamide bzw. die ganze Gruppe der SH-Derivate beim pankreaslosen Tier (v. HOLT, CREUTZFELDT, HOUSSAY, PENHOS u.a.) und ebenso beim alloxandiabetischen Tier keine blutzuckersenkende Wirkung zeigten. Belässt man jedoch einen funktionstüchtigen Rest von Pank-

reagewebe im Körper, so kommt es zu einem hypoglykämisierenden Effekt durch die SH-Verbindung, der von gleicher Intensität wie beim normalen Tier war (LOUBATIERES 1946). Auch beim alloxandiabetischen Tier fand sich eine direkte Abhängigkeit der blutzuckersenkenden Wirkung der SH-Stoffe von der Zahl noch funktionstüchtiger B-Zellen im Langerhans'schen Gewebe (La BARRE und REUSE 1947).

Aus diesen Versuchsergebnissen geht klar hervor, dass sowohl die Sulfonamide als auch die SH ihre hypoglykämisierende Wirkung nur dann zu entfalten vermögen, wenn noch körpereigenes Insulin vorhanden ist. Es konnte ausserdem durch weitere ausgedehnte Untersuchungen gezeigt werden, dass die Ausschaltung anderer Organe ohne Einfluss auf die Wirkung der SH blieb. Es war deshalb naheliegend, dass man auf der Suche nach dem Wirkungsort der SH den B-Zellen des Inselsystems eine besondere Bedeutung zumass.

Nach STIER und MASKE ist bekannt, dass eine Blutzuckererhöhung nach Glucosegaben eine Insulinausschüttung aus den B-Zellen der Langerhans'schen Inseln bewirkt und es hierbei zu einer histologisch nachweisbaren Degranulation der B-Zellen kommt.

Ferner geht nach DOHAN und Mitarbeitern, WRENSHALL und Mitarbeitern u. a. der Insulingehalt in den B-Zellen mit der Granulamenge parallel. Man nimmt daher heute an, dass die Granula und den B-Zellen die Depot-Form des Insulins darstellen.

BÄNDER u. a. konnten nun zeigen, dass es - gibt man Ratten 50 mg/kg D 860 per os - zu der gleichen Degranulation mit Vergrösserung der Zellkerne kommt, wie nach der oben beschriebenen Glukosegabe.

BÄNDER, STEIGERWALD, u. a. konnten weiterhin durch eine Versuchsreihe an 22 Kälbern beweisen, dass es nach einer einmaligen Gabe von 100 mg/kg Rastinon per os zu einer weitgehenden, histologisch nachweisbaren Degranulation der B-Zellen und, als Beweis der damit verbundenen Insulinausschüttung, zu einer Abnahme des Insulingehaltes im Kälberpankreas auf ein Viertel des Normalgehaltes bereits nach 1 1/2 Stunden kam.

Nach STEIGERWALD u. a. ist deshalb die Annahme am wahrscheinlichsten, dass der Angriffspunkt für die SH-Wirkung die B-Zellen sind, ohne dass die Möglichkeit, dass es nur zu einer Stimulierung des in ihnen gebildeten Insulins kommt, sicher ausgeschlossen werden kann. Ob es sich aber bei der Beeinflussung der B-Zellen um einen Dauerreiz oder um eine veränderte Ansprechbarkeit der insulinproduzierenden Zellen auf den Glukosereiz handelt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

BÄNDER glaubt die Diskrepanz, die sich zwischen einer einmaligen, zu einer deutlichen Degranulierung der B-Zellen führenden SH-Gabe und dem Fehlen derselben bei einer Dauermedikation dahingehend deuten zu können, dass die SH direkt auf einen, für die Insulinausschüttung verantwortlichen, in den B-Zellen des Pankreas lokalisierten (WAGNER) glukoseempfindlichen Rezeptor einwirken. Die Empfindlichkeit dieses Glukosespiegel-Rezeptors soll beim Diabetiker abnorm

erhöht sein und würde durch die SH-Präparate zur Norm gesenkt werden, womit eine Normalisierung der Insulinabgabe eintreten würde. Ein Beispiel (nach BÄNDER) möge dies veranschaulichen. Er nimmt an, dass einem Blutzuckerniveau, in der Norm 100 mg%, eine entsprechende Einstellung des die Insulinfreisetzung regulierenden Rezeptor-Systems entspricht. Wenn der Blutzucker den vom Regler gegebenen Wert einhält, kommt es zu keiner Insulinausschüttung. Man findet histologisch ein normales Bild. Ein erhöhter Blutzucker wird auf die Soll-Grösse wieder zurückgebracht, weil durch die Funktion dieses Reglersystems entsprechende Insulinmengen freigesetzt werden. Dieser Vorgang spiegelt sich in einer Degranulation der B-Zellen wieder. Ändert sich die Ansprechbarkeit dieser Rezeptoren durch die SH, z.B. bis auf 60 mg%, dann tritt derselbe Mechanismus in Tätigkeit, wie bei einer Erhöhung des Blutzuckers über den Normwert, der nun als relativ zu hoch empfunden wird. Die Blutzuckerkurve senkt sich von 100 mg% durch Insulinfreisetzung auf angenommen 60 mg% und verharnt dort so lange, wie die veränderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren anhält. Dies ist der Fall chronischer Zufuhr der SH. Auch im histologischen Bild der Langerhans'schen Inseln findet man einen Beweis für diese Anschauung. Sah man bei einmaliger Zufuhr von D 860 eine Degranulation wie unter dem physiologischen Reiz eines Glukoseanstiegs im Blute, so tritt unter Dauerbehandlung diese weitgehende Degranulation nicht mehr auf, sondern bleibt im Rahmen der physiologisch bedingten kleinen Schwankungen. Darüberhinaus konnte BÄNDER eine Neubildung der A- und B-Zellen im Pankreas beobachten, wodurch er die häufig zu beobachtenden, allerdings nur wenige Wochen andauernden Remissionen nach SH-Gaben erklären zu können glaubt. Neben der Wirkung auf die Langerhans'schen Inseln sah BÄNDER auch eine Wirkung auf das Nebennierenrindenmark, da aufgefallen war, dass man mit SH kaum einen hypoglykämischen Schock, bei höherer und höchster Dosierung jedoch eine hyperglykämische Reaktion erzeugen kann, was er auf eine Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung zurückführt, so dass es sich möglicherweise um eine allgemeine Reaktion auf innersekretorische Zellen handelt, in denen die Hormone an eiweisstrukturierte Granula fixiert vorliegen.

CREUTZFELDT vermutet, dass die SH mit dem Insulin in den B-Zellen unter Bildung eines Insulin-SH-Komplexes reagieren, der als solcher in den Inseln nicht mehr stapelfähig ist und besondere Affinität zu bestimmten Wirkungsorten der Leber zeigt.

PFEIFFER vertritt die Ansicht, dass die SH primär eine Ausschüttung des in löslicher Form in den B-Zellen vorliegenden, aktiven Insulins mit erst dann nachfolgender Mobilisierung der an die Granula gebundenen Depotform des Insulins bewirken.

WALLENFELS nimmt eine Steigerung der Insulinabgabe durch eine direkte Reaktion der SH im Inselgewebe, oder indirekte Reaktion durch ein in der Leber oder im Inselgewebe unter der SH-Wirkung selbst in erhöhtem Masse gebildetes Stoffwechselprodukt an.

Sie alle suchen demnach den Angriffspunkt der SH in den B-Zellen des Pankreas und unterscheiden sich im wesentlichen nur im Mechanismus der Freisetzung des Insulins.

Die von BERTRAM vertretene Theorie einer Hemmung der Glukagonausschüttung durch Beeinflussung der Alpha-Zellen gilt inzwischen als überholt und bedarf deshalb keiner weiteren Ausführung.

Erwähnt werden jedoch muss die Auffassung, dass der blutzuckersenkende Effekt der SH vorwiegend einer Beeinflussung gewisser Leberenzyme zuzuschreiben ist. So kommt es nach ACHELIS u. a. zu einer Drosselung der Glykogenolyse und damit zu einer Anreicherung von Glykogen in der Leberzelle.

Von Interesse ist auch die Beobachtung von ASHMORE u. a., die unter SH-Gabe eine erhöhte Leberfettsynthese, die eine Einschränkung der Glukoneogenese nahelegt, sahen.

Ähnlich berichtet BORNSTEIN von einer Hemmung der Glukoneogenese aus Eiweiss unter SH-Gabe.

Vorwiegend in den Bereich der Leber würde auch die von MIRSKI angenommene Hemmung der insulinabbauenden Insulinase durch die SH gehören, eine Wirkung, die auch THANNHAUSER neben einer Änderung der Zellpermeabilität in der Leber und Muskulatur und einer Hemmung der A-Zellen oder Stimulierung der B-Zellen für möglich hält.

Es ist in diesem Rahmen natürlich unmöglich, alle über den Wirkungsmechanismus der SH diskutierten Theorien aufzuführen. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass heute vor allem zwei, durch zahlreiche Befunde gestützte Anschauungen zu berücksichtigen sind:

1. Die Annahme, dass die SH in den B-Zellen des Pankreas eine Steigerung der Insulinproduktion oder der Insulinausschüttung bewirken und
2. die Ansicht, dass die SH primär in den Leberstoffwechsel eingreifen und durch Beeinflussung gewisser Enzymreaktionen blutzuckersenkend wirken.

## KLINIK DER ORALEN DIABETESTHERAPIE MIT SULFONYLHARNSTOFFEN

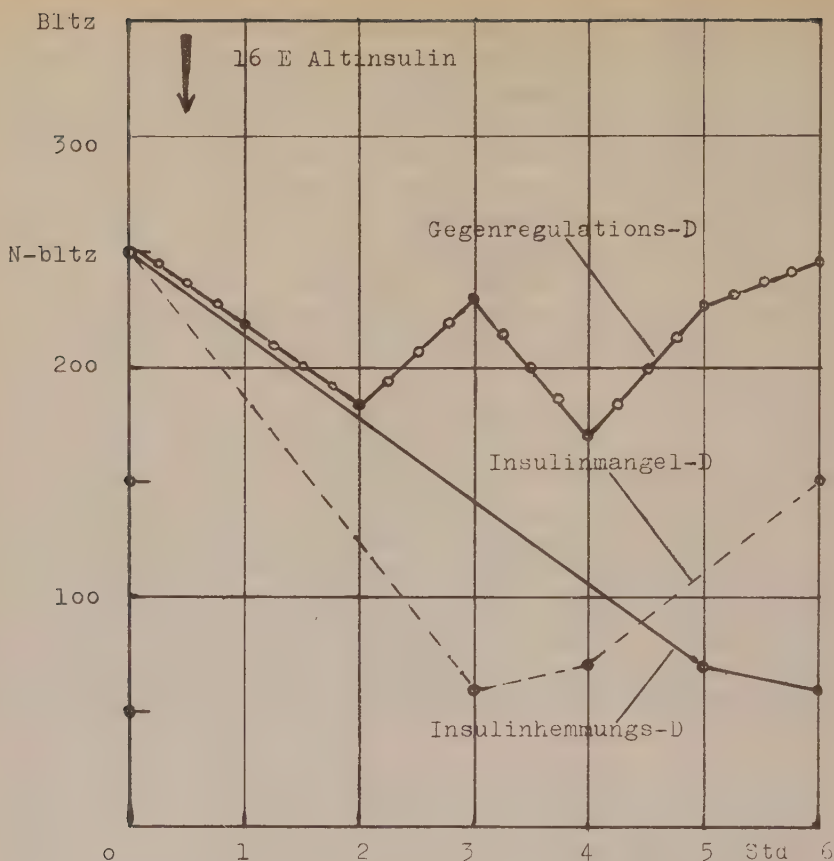
### A) Indikationen und Abgrenzung des Indikationsgebietes zur oralen SH-Therapie.

Wie vorher ausführlich dargelegt, ist die blutzuckersenkende Wirkung der SH nur dann möglich, wenn noch körpereigenes Insulin vorhanden ist. Die SH sind deshalb kein Ersatz für eine Behandlung des Diabetes mit Insulin und befreien auch nicht von der Einhaltung der Diät, sondern sie stellen vielmehr eine Ergänzung und Erweiterung der Insulintherapie dar für die Diabetesfälle, bei denen die Wirkung des Insulins gering ist oder versagt. Es ist also die Insulinempfindlichkeit auf Grund derer man die Eignung eines Diabetikers für die orale SH-Therapie ersehen kann. Die Bestimmung der Insulinempfindlichkeit ist deshalb von grosser praktischer Bedeutung.

Sie wird in der Klinik am sichersten und schnellsten mit dem Insulinnüchternversuch nach Radoslav festgestellt, der deshalb hier kurz beschrieben wird.

Dieser Versuch wird beim nüchternen und vollkommen ruhiggestellten, also im Bett liegenden Patienten durchgeführt, nachdem wenigstens 2 - 3 Tage lang vorher unsere Standardkost mit etwa 220 g Kohlenhydraten, einer Fettbeschränkung auf 60 g und einer täglichen Eiweissmenge von 80 g gegeben worden war. Bei dem Patienten wird dann möglichst morgens um 7 Uhr der Nüchtern-Blutzucker abgenommen und im Anschluss daran werden 16 E Alt-Insulin sc. injiziert. Nach 1/2 Stunde, 1 Stunde und dann weiter stündlich bis zu 6 Stunden wird der Blutzuckerspiegel kontrolliert. Während der ganzen Zeit soll der Patient möglichst Ruhe einhalten und, wenn die Möglichkeit besteht, auch von den anderen Patienten getrennt liegen, um irgendwelche psychischen Faktoren weitgehend auszuschalten.

Bei kurvenmässiger Darstellung der so erhaltenen Blutzuckerwerte ergeben sich nun, wie folgende Abbildung (nach STEIGERWALDT) zeigt, verschiedene Reaktionsmöglichkeiten auf das injizierte Fremd-Insulin, die eine Einteilung in bestimmte Diabetestypen ermöglichen. Der Insulinmangeldiabetes (BERTRAM) oder der asthenische Diabetes (SCHMIDT und LORANT) zeigt eine sehr gute Insulinansprechbarkeit. Spätestens in den ersten 3 Stunden erreicht der Blutzucker einen Tiefpunkt und von der 4. Stunde an tritt eine reaktive Gegenregulation mit einem mehr oder weniger steilen Anstieg des Blutzuckers ein. Charakteristisch ist, dass bei der Versuchsperson meist nach 2 - 3 Stunden hypoglykämische Zeichen, deren Intensität von der Steilheit des Blutzuckerabfalls abhängen, auftreten.



Verschiedene Insulinempfindlichkeit beim Diabetes mellitus  
(Insulinnüchternversuch)

Anders beim Gegenregulationsdiabetes (BERTRAM) bzw. sthenischen Diabetes (SCHMIDT und LORANT). Hier kommt es im Anschluss an die Insulininjektion zwar auch zu einem initialen mehr oder weniger deutlichen Abfall, der jedoch durch reaktive Hyperglykämiezacken immer wieder unterbrochen wird, so dass der prozentuale Abfall gegenüber dem Ausgangswert wesentlich geringer ist als beim Insulinmangeldiabetes. STEIGERWALDT konnte nun schon lange vor Entdeckung und Einführung der oralen Diabetestherapie zeigen, dass sich zwar ein Großteil der Diabetiker zwanglos in eine der beiden Gruppen einreihen lässt, dass jedoch ein Teil von Diabetesfällen übrigblieb, deren Insulinsprechbarkeit für beide Gruppen uncharakteristisch ist, da ihnen einerseits die gute Insulinsprechbarkeit des Mangeltyps fehlt, sie andererseits aber auch nicht die schlechte, oft voll-

kommen fehlende Insulinwirkung des Gegenregulationsdiabetes aufweisen. Dieser Diabetestyp wurde von STEIGERWALDT in allen Altersstufen beobachtet, er ist jedoch am häufigsten und ausgeprägtesten vom 45. - 60. Lebensjahr.

Der Insulinnüchternversuch bei diesen Patienten zeigt, dass es nach einem verhältnismässig niedrigen Ausgangswert im typischen Fall zu einem langsamen, gleichmässigen Absinken des Blutzuckers kommt, der vielfach nach 5 Stunden oder erst später seinen tiefsten Kurvenpunkt erreicht. Bei diesem Typ scheint also die Insulinproduktion ausreichend zu sein, die Insulinwirkung jedoch ist in ihrem zeitlichen Ablauf, ohne dass gegenregulatorische Zacken auftreten, verzögert, so dass STEIGERWALDT und WIEDENBAUER diesen neuen Diabetestyp als "Insulinhemmungsdiabetes" bezeichneten. Schon bei der Prüfung des Präparates BZ 55 konnte er zeigen, dass ein Grossteil der auf die orale SH-Therapie gut ansprechenden Patienten dem "Insulinhemmungsdiabetes" angehören, während die Zahl der Erfolge beim Gegenregulationsdiabetes wesentlich geringer ist.

Der Insulinmangeldiabetes und damit, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die jugendlichen Diabetiker, scheiden auf Grund der fehlenden oder unzureichenden Eigeninsulinbildung für eine orale SH-Behandlung leider aus.

Da in der ambulanten Praxis eine Aufnahme des gezeigten Diagramms unter optimalen Bedingungen meist nicht möglich ist, kann der Diabetestyp oft aus der Verlaufskontrolle bestimmt werden.

Spricht ein Diabetiker gut auf Insulin an, so zeigt sich dies darin, dass es nach 1 oder 2 Tagen zu einem deutlichen Absinken von Blutzucker und Glucosurie, also zu einer Kompensation der diabetischen Stoffwechsellaage kommt.

Ist dagegen die Insulintherapie ohne eindeutigen Erfolg, oder zeigen sich starke Schwankungen im Tagesprofil, so muss man, besonders wenn es sich um einen adipösen Patienten mit hohem Blutdruck handelt, an das Vorliegen eines sthenischen (Gegenregulations-) Diabetes denken. Eine Insulinerhöhung führt dann meist zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage, kenntlich auch an dem Auftreten hyperglykämischer Zacken.

Ist die Insulinansprechbarkeit jedoch schlecht, ohne dass es zu grösseren Blutzuckerschwankungen kommt und eine Dosiserhöhung kein Ansteigen der Hyperglykämie, aber auch kein Absinken des Blutzuckers bewirkt, so dürfte ein "Insulinhemmungsdiabetes" vorliegen. Charakteristisch für diesen Diabetestyp ist auch die Feststellung, dass hier trotz hoher Insulingaben nie, oder wenn, nur ganz flüchtige hypoglykämische Zustände auftreten.

Eine weitere Möglichkeit, in der Praxis die Ansprechbarkeit eines Diabetikers auf die orale Therapie zu prüfen, ist in dem sog. "Tablettentest", wie ihn MEHNERT angegeben hat, gegeben. Nach Abnahme des Nüchternblutzuckers gibt man morgens 6 Tabletten eines SH-Präparates auf einmal und lässt den Patienten 4 Stunden nüchtern. Nach dieser Zeit wird erneut der Blutzucker abgenommen. Beträgt die Blutzuckersenkung 50 % und mehr, dann besteht Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung mit dem getesteten Präparat. Um eine grössere Zuverlässigkeit bei diesem Test zu erreichen, ist es unbedingt notwendig, die Höhe des Aus-

gangsbloodzuckers genau zu beachten. Ausserdem muss man unbedingt eine Blutzuckersenkung um mindestens 50 %, nach MEHNERT und MARBLE sogar in jedem Falle eine Normalisierung der Blutzuckerwerte erreichen. Auch muss der Patient während der 4stündigen Prüfung absolute körperliche und geistige Ruhe einhalten.

Prinzipiell kann man sagen, dass Patienten unter dem 35. Lebensjahr praktisch niemals für die orale SH-Therapie in Frage kommen. An unserer Klinik wurden die besten Ergebnisse bei Patienten zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr gesehen. Nach dieser Zeit findet man wieder eine Abnahme der Ansprechbarkeit auf die Therapie mit den Sulfonylharnstoffen, was nach STEIGERWALDT so zu erklären sein dürfte, dass in diesem Alter durch die beginnende Gefässklerosierung und durch die Erschöpfung der B-Zellen der sog. Altersmangeldiabetes in Erscheinung tritt, der dann ebenso wie der jugendliche für die SH-Therapie nicht mehr in Frage kommt.

#### B) Spezielle klinische Erfahrungen über die Verträglichkeit von BZ 55 und D 860 im Rahmen der oralen Diabetestherapie

Die Ansichten über das Ausmass und die Bedeutung der Nebenwirkungen bei Behandlung mit diesen Präparaten gehen bei den deutschen, österreichischen und schweizer Autoren auf der einen Seite und den angloamerikanischen auf der anderen Seite stark auseinander.

Während über die Geringfügigkeit der Nebenwirkungen bei Behandlung mit dem Sulfonylharnstoffpräparat D 860 Einigkeit bei allen Autoren herrscht, sind gerade von britischer und amerikanischer Seite z. T. erhebliche Einwände gegen BZ 55 wegen der angeblich schweren, allergischen Nebenerscheinungen erhoben worden. Nun war beim BZ 55 wegen seines Sulfonamidcharakters von vorneherein mit einer allergisierenden Wirkung zu rechnen, wofür nach HAAS und LAWRENCE die "p-aminobenzol-sulfonsäure" verantwortlich sein soll; dennoch sind von den mitteleuropäischen Autoren mit Ausnahme eines Falles von reversibler Agranulozytose (BERTRAM 1957) niemals so schwere und relativ häufige Fälle von allergischen Nebenwirkungen beschrieben, so dass von dieser Seite niemals grundsätzliche Bedenken gegen die BZ-55-Therapie erhoben wurden.

Der Unterschied in Anzahl und Intensität der allergischen Erscheinungen in den verschiedenen Ländern dürfte einmal in der unterschiedlichen allergischen Disposition, die in den angloamerikanischen Ländern viel stärker ausgeprägt ist, in dem gerade beim Diabetiker in den USA weit verbreiteten Tablettenabusus, wodurch interkurrente Allergien anderer Genese gefördert werden, und vor allem in der viel zu hohen Dosierung bis zu 6 Tabletten = 3 g täglich als Dauerbehandlung, liegen (STEIGERWALDT, MILLER). Es ist aber eine Erfahrungstatsache, dass die meisten allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ-55-Medikation im Stadium der hohen Initialdosen auftreten und im allgemeinen beim Übergang auf die in Mitteleuropa seit Beginn der peroralen Diabetesbehandlung übliche niedrige Erhaltungsdosis von 1 - 3 Tabletten (= 0,5 - 1,5 g) zu verschwinden pflegen. Auch

ist in Zweifelsfällen ein Ausweichen auf D 860, das durch Ersatz der  $\text{NH}_2$ -Gruppe am Benzolring durch eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe in die Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört und damit keinen chemotherapeutischen Effekt mehr aufweist, möglich.

#### 1. Allergische Nebenwirkungen von BZ 55 und D 860

Ihre Häufigkeit wird von BERTRAM beim BZ 55 mit 4 % - auch nach den Erfahrungen an unserer Klinik - als für den mitteleuropäischen Raum etwa zutreffend angegeben. Sie schwankt jedoch bei anderen Autoren, insbesondere den angloamerikanischen zwischen 1 - 11 %. Die Schwankungsbreite erklärt sich neben den oben angeführten Gründen z. T. auch daraus, dass den angegebenen Zahlen ein sehr unterschiedliches, meist sehr kleines Krankengut zugrundeliegt.

Von schweren Allergiefällen berichtet in Mitteleuropa nur BERTRAM (1957) von einem, in sicherem Zusammenhang mit der BZ-55-Behandlung stehenden Fall von reversibler Agranulozytose.

Dagegen wurden in den USA 8 Fälle von tödlicher Agranulozytose beobachtet, für die das mit dem BZ identische Carbutamide wenigstens z. T. verantwortlich gemacht wird, ohne dass jedoch der sichere Beweis erbracht werden konnte.

Ein von NEUDECK (1957) in Mitteldeutschland beschriebener Fall von Agranulozytose mit ebenfalls tödlichem Ausgang konnte ebenso wie ein Fall von tödlicher Encephalomyelitis (DOERR, BARTELSHEIMER) und ein Fall von reversibler renaler Allergie (FELLER und KÜPPER) nicht mit Sicherheit auf BZ 55 zurückgeführt werden. Dagegen wurden leichtere allergische Erscheinungen auch an dieser Klinik in etwa der von BERTRAM angegebenen Häufigkeit beobachtet (4%).

Es sind dies vor allem allergische Fieber und Hautreaktionen in Form meist typischer urticarieller Arzneimittlexantheme, die jedoch häufig nur nach der hohen Initialdosis von 6 Tabletten auftraten und beim Reduzieren der Dosis von selbst zurückgingen.

Über die Geringfügigkeit der allergischen Nebenerscheinungen bei der Therapie mit D 860 sind sich alle Autoren einig. Sie werden von BERTRAM mit 1 - 2 % angegeben.

Schwere allergische Erscheinungen, wie sie bei BZ 55 beschrieben wurden, kamen bei D 860 nie zur Beobachtung. Die leichten Allergien entsprechen denen von BZ 55.

Man kann also sagen, dass abgesehen von den extrem seltenen und dann meist auf eine zu hohe Erhaltungsdosis zurückzuführenden schweren Nebenerscheinungen, die unter BZ 55 auftreten können und bei D 860 fehlen, leichtere Nebenerscheinungen wie Fieberreaktionen und Dermatosen selten und dann häufig nur im Stadium der hohen Initialdosen von 6 Tabletten, wie sie an unserer Klinik nicht mehr gegeben werden, auftreten und deshalb kaum je zu einem Absetzen der oralen Diabetestherapie zwingen. Auch ist ein Austausch zwischen BZ 55 und D 860 ohne weiteres möglich und führt meist zu einem Verschwinden der Nebenerscheinungen.

## 2. Toxische Nebenwirkungen von BZ 55 und D 860

Auch hier hat eine nun 5jährige klinische Anwendung an vielen Tausenden von Diabetikern bewiesen, dass die gerade beim BZ 55 wegen seines spezifischen Charakters befürchteten, von der Sulfonamidbehandlung her bekannten Nebenwirkungen auf die Darmflora und auf die Niere sich als weitgehend unbegründet erwiesen. Weder beim BZ 55 noch beim D 860 konnten, trotz eingehender Untersuchungen, bei therapeutischer Dosierung Organschädigungen, insbesondere der Leber und Niere (FRANKE, BERTRAM, BLÖCK und LENHARDT u. a.) gefunden werden. Erst bei hoher, unphysiologischer Dosierung (1 g/kg Körpergewicht) fand sich eine leichte Leberverfettung und herdförmige Veränderungen am proximalen Nephron mit interstitieller Bindegewebsproliferation.

FRANKE und seine Mitarbeiter geben sogar an, dass bei 1-jähriger Behandlung mit BZ 55 eine Besserung der unspezifischen Leberfunktionsproben aufgetreten sei.

Auch von amerikanischer Seite wurde keine Leber- oder Nierenschädigung beschrieben (DUNCAN, WOLFF u. a.).

Eine schädigende Wirkung auf andere Organe und auf die Blutbildung sowie das Nervensystem wurde ebenfalls nicht gefunden.

Alle diese Beobachtungen stimmen mit denen an unserer Klinik überein. Dagegen wurden von BERTRAM und BRESGEN vereinzelt Refraktionsanomalien, von BERTRAM gelegentlich auch eine herabgesetzte Alkoholtoleranz gesehen.

Am häufigsten findet man in der Literatur Angaben über Nebenerscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes bei Behandlung mit BZ 55, während diese bei D 860 sehr selten sind. MEHNERT hat gezeigt, dass bei längerer Anwendung von BZ 55 in der Mehrzahl der Fälle eine beträchtliche Verminderung der physiologischen Colidarmflora bei gleichzeitiger Zunahme der Enterokokken auftrat. Es entwickelt sich zwar nur selten daraus das Bild einer "Dysbakterie" mit Durchfällen, vielmehr scheint sich die zunächst beeinträchtigte Darmflora bei weiterer BZ-55-Medikation zu normalisieren. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer deutlichen Zunahme der BZ-55-resistenten Koli Keime, weshalb nach MEHNERT eine Dauertherapie mit BZ 55 für nicht unbedenklich gehalten wurde.

ILLIG (Giessen) und Mitarbeiter, BLÖCK und LENHARDT und auch die Amerikaner (MILLER) berichten über das Auftreten von Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfällen und hyperaciden Säurewerten. Diese Symptome werden teils als direkte Reizerscheinungen, wie sie bei Dauermedikation von anderen Präparaten auch vorkommen, teils als Ausdruck der chemotherapeutischen Wirkung des BZ 55 auf die Darmflora gewertet, da solche Erscheinungen bei D 860 seltener sind.

An unserer Klinik konnten bei Beachtung der wichtigsten Gesichtspunkte, dass:

- a) die hohen Initialdosen von 6 Tabletten = 3 g vermieden werden sollten, da dann die Gefahr allergischer Nebenwirkungen und Unverträglichkeitserscheinungen wesentlich geringer wird,

- b) eine Erhaltungsdosis von 6 Tabletten, wie sie in den USA vielfach gegeben wurde, zu hoch ist, sondern bei BZ 55 mit 1 - 2 Tabletten (= 0,5 - 1,0 g), bei D 860 mit 2 - 3 Tabletten (= 1,0 - 1,5 g) optimal liegt
- c) die Tabletten über den Tag verteilt, um einen gleichmässigen Blutspiegel zu erreichen und zur besseren Verträglichkeit nach den Mahlzeiten genommen werden sollen
- weder bei BZ 55 noch bei D 860 intestinale Unverträglichkeitserscheinungen in grösserem Umfange festgestellt werden.

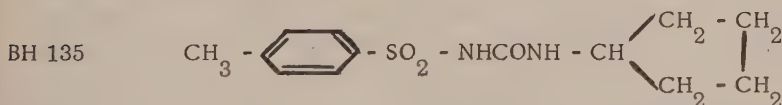
Auf Grund der nun 5jährigen klinischen Erfahrung bei der oralen Diabetes-therapie mit BZ 55 und D 860 steht heute fest, dass die Verträglichkeit dieser Präparate gut ist und eine moderne Diabetestherapie ohne sie jetzt nicht mehr denkbar wäre.

## KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM NEUEN SULFONYLHARNSTOFFPRÄPARAT (BH 135) BESONDERS IN BEZUG AUF DIE LEBERVERTRÄGLICHKEIT

Die klinische Prüfung dieses innerhalb der Forschungsgemeinschaft der Farbwerke Hoechst AG/GF und Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, entwickelten neuen "Sulfonylharnstoff"-Derivates erfolgte an der III. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. Dr. F. Steigerwaldt).

### A. Pharmakologie (nach Hoechst)

#### 1. Chemische Konstitution



Es handelt sich also um ein SH-Derivat mit einem Cyclopentenylring in der Seitenkette.

#### 2. Akute Toxizität

Über die DL 50 von BH 135 bei der weissen Maus im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffen gibt die nachstehende Tabelle Auskunft:

|        |                 |
|--------|-----------------|
| BH 135 | 2,5 g/kg per os |
| D 860  | 2,5 g/kg per os |
| BZ 55  | 4,0 g/kg per os |

#### 3. Chronische Verträglichkeit

Ratten und Hunde, die BH 135 über einen Zeitraum von 2 Monaten erhielten, zeigten keine pathologischen Veränderungen an den Organen. Im einzelnen wurden folgende Versuche durchgeführt:

- a) Chronische Fütterung von je 10 Ratten, denen 5 mal wöchentlich 100 mg/kg BH 135 per os verabreicht wurde. Am Ende der Versuchszeit wurde bei allen

Tieren das Blutbild und der Urin kontrolliert. Abweichungen von der Norm kamen dabei nicht zur Beobachtung. Nach 2 Monaten wurden die Tiere getötet und makroskopisch sowie histologisch untersucht.

Makroskopisch wurde kein pathologischer Befund erhoben. Histologisch zeigte sich eine geringfügige periphere Verfettung der Leber bei normalem Gehalt an Glykogen. Alle übrigen Organe boten keine Abweichung von der Norm.

- b) 3 Hunde erhielten 5mal wöchentlich 100 mg/kg BH 135 per os. Ein Hund wurde nach 1 1/2 Monaten getötet. Die Organe waren histologisch bis auf eine geringfügige zentrale Verfettung der Leber ohne Befund. Die anderen Tiere leben noch und werden einer ständigen Blutbild- und Urinuntersuchung unterworfen. Dabei zeigen diese Tiere keine pathologischer Abweichungen.

#### 4. Blutzuckersenkende Wirkung

Die blutzuckersenkende Wirkung von BH 135 in Prozent vom Ausgangswert ist nach planimetrischer Auswertung bei Hunden ca. doppelt so gross wie die von D 860. Die vergleichenden Versuche ergaben folgende Daten:

| Blutzuckersenkung<br>am Hund | BH 135<br>5 mg/kg per os | D 860<br>5 mg/kg per os |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| nach 2 Stunden               | 32 %                     | 22 %                    |
| nach 6 Stunden               | 25 %                     | 24 %                    |
| nach 24 Stunden              | 23 %                     | 6 %                     |
| nach 48 Stunden              | 5 %                      | 0 %                     |
| nach 72 Stunden              | 0 %                      | 0 %                     |

#### 5. Blutspiegeluntersuchungen am Menschen

Nach einmaliger oraler Applikation von 600 mg (3 Tabletten) BH 135 ist das Maximum der Blutkonzentration nach etwa 3 Stunden mit durchschnittlich 3,5 mg% erreicht. Die Halbwertszeit (Zeit, in der die maximale Serumkonzentration auf die Hälfte absinkt) beträgt 7 Stunden.

#### 6. Ausscheidung

Die Substanz wird vom Menschen zur Carbonsäure metabolisiert und als solche durch den Urin ausgeschieden. Das Ausscheidungsprodukt besitzt eine sehr gute Wasserlöslichkeit.

#### 7. Sonstige Untersuchungen

Hier ist nur interessant, dass bei nüchternen Ratten nach einer einmaligen Gabe von 250 mg/kg BH 135 per os ein Leberglykogenanstieg auf das 4 - 5fache des Kontrollwertes auftrat.

### **B. Klinische Ergebnisse mit BH 135**

#### 1. Zahl der behandelten Patienten

Das Präparat kam bei 30 männlichen Diabetikern zur Anwendung. Davon sollen hier jedoch in den Tabellen nur die 19 Fälle berücksichtigt werden, bei denen die für eine exakte klinische Untersuchung unbedingt erforderliche regelmässige

Nachkontrolle zu verwirklichen war. Die Dauer der oralen Behandlung mit BH 135 und die Nachkontrollen erstrecken sich bisher über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten. Deshalb und der begrenzten Anzahl der zur Behandlung gekommenen Patienten wegen sollen und können die von uns vorgelegten klinischen Beobachtungen keine endgültige Beurteilung des zunächst noch klinikinternen Präparates darstellen, sondern sind nur als vorläufige Ergebnisse zu werten.

Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug ca. 60 Jahre, bei 12 Patienten handelte sich um Neuerkrankungen, von denen 10 bei der Einweisung noch unbehandelt waren, 2 hingegen seit Monaten mit 2 Tabletten Rastinon behandelt wurden. Eine Umstellung auf BH 135 gelang ebenso wie bei den restlichen 7 Diabetikern, die schon seit Jahren mit Insulin (12 - 16 E) bzw. mit 2 Tabletten Rastinon und Diät eingestellt waren, ohne grössere Schwierigkeiten. Bei keinem der 19 Fälle lag zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine Dekompensation der diabetischen Stoffwechsellage vor, auch waren keine Patienten mit objektiv klinisch zu erfassenden schwereren Organschäden, insbesondere Leberschädigungen, Nierenschäden oder Erkrankungen des Blutes darunter. Dagegen waren dem höheren Alter der behandelten Patienten entsprechend, wie auch die Tabelle mit den Harnbefunden zeigen wird, Prostataleiden mit begleitender Cystitis und Pyelitis häufiger. Nur 1 Diabetiker (Fall 14) wies schwere diabetische Komplikationen in Form von ausgeprägten peripheren Durchblutungsstörungen an beiden Beinen mit diabetischer Gangrän auf.

## 2. Dosierung von BH 135 im Vergleich zu BZ 55 und D 860

Während es sich bei BZ 55 und D 860 um Tabletten zu je 500 mg handelt, weist die von BH 135 nur ein Gewicht von 200 mg auf, somit besitzt diese Tablette nur etwa die halbe Grösse, was wegen ihrer leichteren Einnehmbarkeit vor allem auch für die älteren Diabetiker sehr von Vorteil ist. Auch werden, da bei BH 135 weniger Substanz zur Resorption gelangt, Reizerscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes in geringerem Umfange zu erwarten sein als bei D 860 oder natürlich vor allem bei BZ 55. Diese rein theoretische Erwägung fand klinisch in der sehr guten Verträglichkeit des Präparates ihre Bestätigung.

Der von BERTRAM zuerst angegebene und auch von der Firma Hoechst vorgeschlagene Einstellungsmodus mit einer hohen Initialdosis von 6 Tabletten am Tag und einem täglichen Reduzieren der Dosis um 1/2 Tablette bis zur Erhaltungsdosis hat sich uns nicht bewährt. Wir erreichten, die Eignung des einzustellenden Diabetes für die orale SH-Therapie vorausgesetzt, ein gleichmässiges Blutzuckerniveau und eine Abnahme der Harnzuckerausscheidung am schnellsten und sichersten, wenn wir bei Fällen mit anfänglichen hohen Harnzuckerwerten nur 2 - 3 Tabletten BH 135 und Alt-Insulin gaben und dann das Insulin, je nach Stoffwechsellage abbauten. Bei Diabetesfällen mit befriedigender Stoffwechsellage kamen wir mit einer Initialdosis von 1 - 3 Tabletten im Durchschnitt aus. Die gute Verträglichkeit, die wir durchwegs bei Gabe von BH 135 sahen, dürfte nicht zuletzt auch auf das Vermeiden der hohen Initialdosen zurückzuführen sein. Ausschlaggebend für die gute Einstellbarkeit unserer Diabetiker mit dem neuen Präparat ist aber

auch unsere Standarddiät von durchschnittlich 220 g Kohlenhydraten (in 7 Portionen über den Tag verteilt), einer Fettbeschränkung auf 60 g und einer täglichen Eiweissmenge von 80 g. Denn wie die Erfahrungen an unserer Klinik gezeigt haben, sind gerade unter der oralen Therapie mit SH Diätfehler, insbesondere ein Zuviel an aufgenommenem Fett sehr nachteilig und führen noch leichter zu einer Dekompensation des Stoffwechsels als beim insulinbehandelten Diabetiker.

Zur Erhaltungsdosis ist zu sagen, dass sie der von BZ 55 und D 860 tablettenmässig weitgehend entspricht. Wir konnten in fast allen Fällen mit einer täglichen Dosis von 2 Tabletten BH 135 gleich 400 mg eine gute Einstellung erreichen. In 9 Fällen war dies sogar mit 1 Tablette BH 135 gleich 200 mg am Morgen möglich, ohne dass stärkere Blutzuckerschwankungen im Tagesprofil auftraten.

### 3. Blutzuckersenkender Effekt

Wie eingangs erwähnt, war im Tierversuch und zwar beim Hund, die blutzuckersenkende Wirkung von BH 135 ca. doppelt so gross wie bei D 860. Eine Untersuchung des Blutspiegels war uns nicht möglich. Nach den uns von der Firma Hoechst vorliegenden Spiegeluntersuchungen und auf Grund der mit dem Präparat gemachten Erfahrung scheint die Blutkonzentration langsamer abzusinken als beim D 860, was mit der Beobachtung übereinstimmen würde, dass gegenüber dem Rastinon, das ja über den Tag verteilt gegeben wird, hier mit einer Tagesdosis oft eine gute Wirkung zu erzielen ist.

### 4. Wirkung auf die Kompensation des Stoffwechsels

Die ausgewählten Fälle sind sämtlich Diabetiker mit einem nach unserer Auffassung nur als mittelschwer, oder an der Grenze vom leichten zum mittelschweren zu bezeichnenden Diabetes. Wir sprechen von einem leichten Diabetes, wenn bei einer rein diätetischen Einstellung Blutzuckerwerte im Tagesprofil unter 200 mg% bei Harnzuckerfreiheit oder einer Ausscheidung bis zu 10 g auftreten; der Harn muss dabei natürlich acetonfrei sein. Als mittelschwer sehen wir solche Diabetiker an, die zusätzlich zur Diät Insulin oder eine kombinierte oder rein orale Therapie benötigen und dabei Blutzuckerwerte um oder unter 200 mg% im Profil und eine tägliche Harnzuckerausscheidung unter 20 g bei Acetonfreiheit bieten.

Schwere Diabetesfälle mit Neigung zur Acidose, die also auch mit Insulin nicht dauernd acetonfrei waren und Blutzuckerwerte über 300 - 400 mg% auch nach dem Versuch einer Einstellung mit Insulin, einer kombinierten oder reinen Tabletten-einstellung boten, waren nicht unter den angegebenen Fällen.

Wir betrachteten es als ein Kriterium einer guten Einstellung mit dem neuen Präparat, wenn, abgesehen von einer dauernden Acetonfreiheit, Blutzuckerwerte im Tagesprofil unter 200 mg% oder vereinzelt um 200 mg% bei einer Harnzucker-menge bis zu 10 g vorlagen.

Bei der Mehrzahl der von uns behandelten Fälle konnten wir dies, wie auch Tabelle I zeigt, erreichen. Häufig wurde und blieb der Harn sogar zuckerfrei.

Als Diät wurde die schon früher beschriebene, an unserer Klinik eingeführte Kost von ca. 220 g Kohlenhydraten, auf 7 Tagesportionen verteilt, einer Fettbe-

Blutzucker- (BZ) und Hamzuckerwerte (HZ) vor und während der Behandlung mit der Prüfungsstanz BH 135

|         | Vor Behandlung |       | 2. Woche nach Behandlungsbeg. |       | 4. Woche nach Behandlungsbeg. |       | 3. Monat |      | 6. Monat |     |
|---------|----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|----------|------|----------|-----|
|         | BZ             | HZ    | BZ                            | HZ    | BZ                            | HZ    | BZ       | HZ   | BZ       | HZ  |
| Fall 1  | 286, 368, 368  | 6, 0  | 179, 222, 229                 | ø     | 189, 246, 218                 | ø     | 178      | 1.5  | 190      | 2.0 |
| Fall 2  | 251, 162, 167  | ø     | 168, 158, 157                 | ø     | 120                           | ø     | 140      | ø    | 110      | ø   |
| Fall 3  | 220, 192, 139  | ø     | 170, 160, 155                 | ø     | 180                           | ø     | 200      | ø    | 300      | ø   |
| Fall 4  | 154, 145, 152  | 10, 0 | 115, 117, 120                 | ø     | 108                           | ø     | 120      | ø    | 98       | ø   |
| Fall 5  | 202, 187, 187  | 24, 0 | 156, 199, 176                 | 1.0   | 150                           | ø     | 160      | 2.0  | 148      | ø   |
| Fall 6  | 222, 197, 201  | 22, 5 | 91, 92, 99                    | ø     | 104                           | ø     | 120      | ø    | 96       | ø   |
| Fall 7  | 322, 320, 361  | 29, 7 | 128, 121, 160                 | ø     | 158, 112, 101                 | ø     | 120      | ø    | 140      | ø   |
| Fall 8  | 210, 170, 195  | 19, 5 | 128, 103, 119                 | ø     | 94, 94, 125                   | ø     | 108      | ø    | 118      | ø   |
| Fall 9  | 251, 226, 176  | 21, 4 | 104, 105, 158                 | 4, 8  | 173, 166, 133                 | ø     | 155      | 3.8  |          |     |
| Fall 10 | 230, 130, 173  | 2, 8  | 188, 156, 174                 | 1.3   | 177                           | 3, 9  | 188      | 0, 8 |          |     |
| Fall 11 | 170, 122, 130  | 35, 2 | 150, 160, 180                 | 38, 3 | 180                           | 20, 0 |          |      |          |     |
| Fall 12 | 158, 202, 208  | 11, 0 | 148, 108, 150                 | ø     | 107, 120, 167                 | ø     | 165      | 2.0  |          |     |
| Fall 13 | 242, 247, 206  | 7, 5  | 259, 227, 266                 | 1.1   | 221                           | 5, 0  |          |      |          |     |
| Fall 14 | 176, 219, 237  | ø     | 183, 195, 192                 | ø     | 196, 192, 200                 | ø     | 178      |      |          |     |
| Fall 15 | 175, 134, 136  | ø     | 122, 66, 73                   | ø     | 118                           | ø     | 128      | ø    |          |     |
| Fall 16 | 206, 197, 108  | 10, 0 | 189, 178, 170                 | 3, 9  | 198                           | ø     | 200      | ø    |          |     |
| Fall 17 | 256, 256, 281  | 10, 4 | 219, 248, 278                 | 4, 5  | 200                           |       | 166      | ø    |          |     |
| Fall 18 | 170, 200, 84   | ø     | 204, 177, 130                 | 1, 0  | 192                           | ø     |          |      |          |     |
| Fall 19 | 180, 178, 145  | 2, 0  | 146, 128, 128                 | ø     | 96                            | ø     |          |      |          |     |

Erhaltungsdosis bei den einzelnen Fällen.

1 Tbl BH 135; Fall 2, 3, 4, 5, 6, 15, 18, 12, 13

2 Tbl " " 1, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 19

3 Tbl " " 10, 17

schränkung auf 60 g bei freier Eiweissmenge um 80 g gegeben. Die gute Wirkung, die wir von BH 135 auf Grund der Blut- und Harnzuckerwerte auf die Kompensation des diabetischen Stoffwechsels sahen, ging parallel zu der Beobachtung, dass Durst, Trockenheit im Mund und Gewichtsabnahme unter der Tablettenbehandlung rasch abnahmen und die Patienten sich daher subjektiv wohlfühlten.

## 5. Verträglichkeit von BH 135 im Vergleich zu BZ 55 und D 860

### a) Allgemeine Verträglichkeit

Während bei dem Sulfonamidpräparat BZ 55 wegen seines chemotherapeutischen Effektes noch in einzelnen Fällen die vorher beschriebenen, meist auf zu hoher Dauerdosierung beruhenden, intestinalen Unverträglichkeitserscheinungen auftraten, waren sie bei dem Sulfonharnstoffpräparat BH 135, nach den guten Erfahrungen mit D 860, in zumindest ebenso geringem Umfange zu erwarten.

Denn beim D 860 kommen bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 2 Tabletten immerhin 1000 mg, bei BH 135 bei gleicher Dosierung dagegen nur 400 mg zur Resorption, so dass, dieselbe geringe Toxizität vorausgesetzt, die direkte Reizwirkung, wie sie bei anderen Präparaten auch auftritt, hier noch geringer ist.

Nach unseren Erfahrungen muss dem Präparat BH 135 in der Tat eine ausgezeichnete intestinale Verträglichkeit zugebilligt werden, denn weder bei den 11, nur kürzere Zeit mit dem Präparat behandelten Diabetikern, noch bei den 19, die heute noch ihre Tabletten nehmen, wurde je über Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magendruck, Erbrechen oder Obstipation geklagt. Nur 1 Diabetiker, der mit 2 Tabletten BH 135 pro die eingestellt wurde, gab in den ersten 2 Monaten Geschmackssensationen in Form von mehligem Geschmack auf der Zunge nach der Tabletteneinnahme an. Nach den 2 Monaten verschwanden sie von selbst.

### b) Allergische Nebenwirkungen

Wir konnten unter Vermeidung einer hohen Initialdosis bei einer Erhaltungsdosis von durchschnittlich 2 Tabletten BH 135 (400 mg) über den Tag verteilt und jeweils nach den Mahlzeiten genommen, weder einen Fall von schweren allergischen Erscheinungen, wie sie beim BZ 55 (Agranulozytose, renale Allergie) in extrem seltenen Fällen beobachtet wurden, noch einen Fall von leichten allergischen Fieber- oder Hautreaktionen, wie sie beim BZ 55 von BERTRAM in einer Häufigkeit von 4 %, beim D 860 in 1 - 2 % der Fälle beschrieben wurden, sehen.

Eine exakte Blutbildkontrolle, wie sie bei der Prüfung eines jeden neuen Präparates erforderlich ist, ergab, wie TABELLE II (siehe Seite 27) zeigt, dass das weisse Blutbild unverändert blieb und es weder zu Agranulozytosen, noch zu Leuko- oder Lymphopenien kam. Anfänglich bestehende Leukozytosen waren in Fall 6 und 13 auf pneumonische Anschoppungen, in Fall 17 auf eine Begleitcystitis bei Prostataadenom zurückzuführen. Auch hier trat lediglich eine Normalisierung der Leukozytenzahl ein. Ebenso blieb das rote Blutbild indifferent, es kam weder zu einem Abnehmen der Erythrozytenzahl, noch zu einem Absinken des

# T A B E L L E II

Blutbild-Kontrolle vor und während der Behandlung mit BH 135

| Vor Behandlung |       |      |    |    |      |       |      |    |    | 4. Woche nach Behandlungsbeg. |       |      |    |    | 2. Monat nach Behandlungsbeg. |       |      |    |    | 3. - 6. Monat nach Behandlungsbeg. |       |      |    |    |
|----------------|-------|------|----|----|------|-------|------|----|----|-------------------------------|-------|------|----|----|-------------------------------|-------|------|----|----|------------------------------------|-------|------|----|----|
| Ery            | Leuco | Hb   | Eo | Ly | Ery  | Leuco | Hb   | Eo | Ly | Ery                           | Leuco | Hb   | Eo | Ly | Ery                           | Leuco | Hb   | Eo | Ly | Ery                                | Leuco | Hb   | Eo | Ly |
| 4,75           | 7000  | 15,2 | 0  | 18 | 5,2  | 6600  | 15,4 | 2  | 20 | 5,3                           | 6800  | 16,0 | 2  | 22 | 5,2                           | 7000  | 15,8 | 1  | 20 | 5,2                                | 7000  | 15,8 | 1  | 20 |
| 5,76           | 5650  | 16,2 | 5  | 26 | 5,58 | 6600  | 16,6 | 3  | 33 | 5,96                          | 6400  | 16,4 | 4  | 28 | 5,87                          | 6100  | 16,5 | 3  | 30 | 5,87                               | 6100  | 16,5 | 3  | 30 |
| 5,99           | 10300 | 16,3 | 5  | 24 | 5,32 | 10050 | 16,2 | 6  | 33 | 5,90                          | 8500  | 16,5 | 6  | 32 | 5,86                          | 8500  | 16,5 | 6  | 32 | 5,86                               | 8500  | 16,5 | 6  | 32 |
| 4,95           | 8300  | 15,7 | 5  | 48 | 4,75 | 7860  | 16,2 | 3  | 35 | 4,87                          | 7650  | 16,6 | 4  | 28 | 4,86                          | 7300  | 16,5 | 4  | 27 | 4,86                               | 7300  | 16,5 | 4  | 27 |
| 5,08           | 7000  | 16,2 | 6  | 24 | 4,70 | 5600  | 15,0 | 4  | 21 | 5,51                          | 9200  | 16,6 | 5  | 27 | 5,09                          | 6600  | 16,4 | 4  | 25 | 5,09                               | 6600  | 16,4 | 4  | 25 |
| 5,23           | 10050 | 15,0 | 1  | 20 | 4,40 | 8350  | 13,8 | 1  | 18 | 5,52                          | 9750  | 15,7 | 2  | 34 | 5,45                          | 7860  | 15,7 | 3  | 20 | 5,45                               | 7860  | 15,7 | 3  | 20 |
| 5,14           | 7300  | 16,3 | 1  | 27 | 4,34 | 8900  | 16,6 | 2  | 27 | 5,2                           | 6800  | 16,9 | 1  | 23 | 5,6                           | 7200  | 16,4 | 1  | 30 | 5,6                                | 7200  | 16,4 | 1  | 30 |
| 5,20           | 6700  | 16,6 | 1  | 28 | 5,05 | 6700  | 16,2 | 1  | 30 | 4,90                          | 6600  | 16,8 | 1  | 19 | 5,30                          | 7800  | 14,8 | 2  | 28 | 5,30                               | 7800  | 14,8 | 2  | 28 |
| 5,28           | 8150  | 15,7 | 3  | 43 | 5,34 | 7860  | 15,9 | 2  | 40 | 5,18                          | 6800  | 15,9 | 2  | 38 | 5,4                           | 6960  | 16,0 | 2  | 38 | 5,4                                | 6960  | 16,0 | 2  | 38 |
| 4,66           | 5900  | 15,0 | 1  | 38 | 5,2  | 6000  | 15,3 | 2  | 37 | 4,7                           | 6000  | 15,3 | 1  | 37 | 4,85                          | 6200  | 15,2 | 1  | 38 | 4,85                               | 6200  | 15,2 | 1  | 38 |
| 5,87           | 9650  | 16,3 | 1  | 15 | 5,9  | 6800  | 16,2 | 1  | 20 | 5,9                           | 7100  | 16,2 | 1  | 22 | 5,94                          | 7000  | 16,0 | 2  | 20 | 5,94                               | 7000  | 16,0 | 2  | 20 |
| 5,06           | 4700  | 14,5 | 0  | 30 | 5,44 | 7700  | 16,5 | 5  | 31 | 5,5                           | 6800  | 16,0 | 3  | 29 | 5,53                          | 7000  | 16,2 | 3  | 30 | 5,53                               | 7000  | 16,2 | 3  | 30 |
| 5 9            | 9850  | 14,9 | 0  | 22 | 5,2  | 8700  | 15,0 | 1  | 23 | 5,35                          | 8000  | 15,0 | 1  | 22 | 5,33                          | 8400  | 14,8 | 0  | 20 | 5,33                               | 8400  | 14,8 | 0  | 20 |
| 4,80           | 7900  | 15,4 | 1  | 10 | 4,9  | 7300  | 15,9 | 1  | 12 | 5,02                          | 7000  | 16,0 | 2  | 13 | 5,0                           | 7300  | 15,9 | 1  | 20 | 5,0                                | 7300  | 15,9 | 1  | 20 |
| 5,16           | 7550  | 16,5 | 3  | 21 | 5,8  | 6800  | 16,8 | 2  | 25 | 5,5                           | 6500  | 16,3 | 2  | 18 | 5,6                           | 6700  | 16,5 | 2  | 20 | 5,6                                | 6700  | 16,5 | 2  | 20 |
| 5,09           | 6550  | 15,2 | 4  | 31 | 5,37 | 5600  | 16,3 | 5  | 28 | 5,42                          | 5800  | 16,2 | 3  | 30 | 5,48                          | 6000  | 16,1 | 4  | 25 | 5,48                               | 6000  | 16,1 | 4  | 25 |
| 4,32           | 13050 | 13,8 | 2  | 13 | 4,58 | 16000 | 13,9 | 3  | 15 | 4,58                          | 9050  | 13,9 | 3  | 15 | 4,62                          | 9000  | 13,9 | 2  | 16 | 4,62                               | 9000  | 13,9 | 2  | 16 |
| 5,16           | 8150  | 16,0 | 2  | 27 | 5,3  | 6800  | 15,9 | 2  | 26 | 5,10                          | 7000  | 16,0 | 3  | 28 | 5,21                          | 6900  | 16,0 | 2  | 21 | 5,21                               | 6900  | 16,0 | 2  | 21 |
| 5,22           | 7450  | 16,1 | 3  | 32 | 5,4  | 6800  | 16,0 | 2  | 30 | 5,45                          | 7000  | 15,9 | 1  | 28 | 5,23                          | 6850  | 16,0 | 2  | 30 | 5,23                               | 6850  | 16,0 | 2  | 30 |

## Hämoglobins.

Das Differentialblutbild, das in der Tabelle nicht berücksichtigt werden konnte, wies keine Links- oder Rechtsverschiebung auf. Eine allergische oder toxische Schädigung des Knochenmarks bei Dauerbehandlung mit BH 135 ist daher auf Grund der Blutbildkontrollen nicht wahrscheinlich.

### c) Toxische Nebenwirkungen

Toxische Erscheinungen auf den Magen-Darm-Trakt können wegen der bis heute beobachteten ausgezeichneten Verträglichkeit des Präparates mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine Nierenschädigung war auch hier, ebenso wie beim BZ 55 und D 860 wegen der guten Wasserlöslichkeit des Ausscheidungsproduktes nicht unbedingt zu erwarten. Eine ständige Urinkontrolle war jedoch notwendig. TABELLE III (siehe Seite 29) beweist, dass es bei keinem der 19 Diabetiker zu einer durch die Urinkontrolle fassbaren Nierenschädigung gekommen ist, was auch mit der rein klinischen Beobachtung der Patienten übereinstimmt. Die relativ hohe Zahl pathologischer Harnbefunde ist nicht etwa auf eine Nierenschädigung durch BH 135, sondern auf die durch das hohe Durchschnittsalter der Patienten bedingte grössere Zahl von Prostataerkrankungen mit begleitender Cystitis und Pyelitis zurückzuführen.

### d) Klinische Untersuchungen über die Leberverträglichkeit von BH 135 im Rahmen der oralen Diabetestherapie

Im Tierexperiment (nach Hoechst) zeigte sich bei chronischer Fütterung von 10 Ratten, denen wöchentlich 100 mg/kg bzw. 500 mg/kg BH 135 per os verabreicht wurde, nach 2 Monaten histologisch eine geringfügige periphere Verfettung der Leber.

Ein Hund, der 5mal wöchentlich 100 mg/kg BH 135 per os erhielt, wies histologisch eine geringe zentrale Leberverfettung auf.

Die Ergebnisse des Tierexperiments und die grosse Bedeutung, die gerade der Leberverträglichkeit als dem wichtigsten Kriterium für die Unschädlichkeit und damit therapeutische Anwendbarkeit einer neuen Substanz zukommt, haben uns veranlasst, über die routinemässigen klinischen Untersuchungen der Leber hinaus Serumfermentreaktionen durchzuführen.

Diese besitzen neben ihrer wesentlich höheren Empfindlichkeit noch den grossen Vorteil, dass sie speziell im Fall der "Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase" (SGPT) und in geringerem Umfang auch der Aldolase, eine beginnende Hepatitis bereits 2 - 3 Wochen vor dem Auftauchen klinischer Symptome durch ihren Aktivitätsanstieg im Serum anzeigen.

Im einzelnen haben wir folgende Serumfermentreaktionen durchgeführt:

#### 1. Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase

Auf die Methodik der Fermentbestimmungen soll in diesem Rahmen nicht einge-

# TABELLE III

Urin-Kontrollen vor und während der Behandlung mit BH 135

| Vor der Behandlung             |           |                |                          | 4. Woche nach Behandlungsbeginn |                     |           |           | 3. - 6. Monat nach Behandlungsbeginn |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
|--------------------------------|-----------|----------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|---------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------------------|---------|---------|--------------------|
| Eiw.                           | Ubg.      | Sed.           | Leuk.                    | Ery.                            | Zyl.                | Eiw.      | Ubg.      | Sed.                                 | Leuk.               | Ery.       | Zyl.       | Eiw.      | Ubg.      | Sed.                  | Leuk.   | Ery.    | Zyl.               |
| 1. $\beta$                     | $\beta/+$ | o. B.          | $\beta$                  | $\beta$                         | ver. hyal.          | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | $\beta$    | ver. hyal. | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | vereinz. hyaline   |
| 2. $\beta$                     | $\beta/+$ | mehrere Epith. | ver-einz.                | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 3. opal                        | $\beta/+$ | o. B.          | ver-einz.                | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | Epith.                               | $\beta$             | ver. hyal. | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | vereinz. hyaline   |
| 4. $\beta$                     | $\beta/+$ | Urate          | meh-ver-einz.            | $\beta$                         | hyal. lin.          | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | hyaline    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 5. $\beta$                     | $\beta/+$ | o. B.          | ver-einz.                | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | ver-einz.           | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | mehr. ver-Epith.einz. | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 6. $\beta$                     | $\beta/+$ | Urate          | $\beta$                  | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | Urate                                | $\beta$             | ver. hyal. | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | hyaline            |
| 7. $\beta$                     | $\beta/+$ | Harnsäure      | 0-2 ver-hyal. einz. lin. | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | Harnsäure                            | 1-2                 | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 8. $\beta$                     | $\beta/+$ | o. B.          | $\beta$                  | $\beta$                         | $\beta$             | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 9. kein pathologischer Befund  |           |                |                          | kein pathologischer Befund      |                     |           |           | kein pathologischer Befund           |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
| 10. $\beta$                    | $\beta/+$ | Ca-Oxalat      | $\beta$                  | $\beta$                         | ver. hyal.          | $\beta$   | $\beta/+$ | Ca-Oxalat                            | $\beta$             | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | Ca-Oxalat             | $\beta$ | $\beta$ | vereinz. hyaline   |
| 11. kein pathologischer Befund |           |                |                          | kein pathologischer Befund      |                     |           |           | kein pathologischer Befund           |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
| 12. +                          | $\beta/+$ | Bakterien      | meh-ver-einz.            | $\beta$                         | ver-mas-einz. senh. | +         | $\beta/+$ | Bakterien                            | meh-ver-einz. reich | +          | $\beta/+$  | Bakterien | ver-einz. | ver-zahlr. hyal.      | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 13. kein pathologischer Befund |           |                |                          | kein pathologischer Befund      |                     |           |           | kein pathologischer Befund           |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
| 14. Trübung                    | + +       | Bakterien      | ver-einz.                | $\beta$                         | zahlr. hyal.        | opal      | $\beta/+$ | Bakterien                            | $\beta$             | Urate      | opal       | $\beta/+$ | Bakterien | ver-einz.             | $\beta$ | $\beta$ | zahlreiche hyaline |
| 15. $\beta$                    | $\beta/+$ | Bakterien      | ver-einz.                | $\beta$                         | Urate               | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | $\beta$    | $\beta$    | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                 | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |
| 16. kein pathologischer Befund |           |                |                          | kein pathologischer Befund      |                     |           |           | kein pathologischer Befund           |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
| 17. +                          | $\beta/+$ | Bakterien      | ver-einz.                | ver-zahlr. einz. hyal.          | +                   | $\beta/+$ | Bakterien | 0-1                                  | meh-rere            | opal       | $\beta/+$  | Bakterien | 0-1       | $\beta$               | mehrere | $\beta$ | $\beta$            |
| 18. kein pathologischer Befund |           |                |                          | kein pathologischer Befund      |                     |           |           | kein pathologischer Befund           |                     |            |            |           |           |                       |         |         |                    |
| 19. Geflockt                   | $\beta/+$ | o. B.          | 2-3                      | gran.                           | 2-3                 | $\beta$   | $\beta/+$ | o. B.                                | $\beta$             | gran.      | $\beta$    | $\beta/+$ | o. B.     | $\beta$               | $\beta$ | $\beta$ | $\beta$            |

gangen werden.

Die alkalische Phosphatase ist eine Phosphomonoesterase, das pH-Optimum ihrer Aktivität liegt bei pH 9.

Nach den heute vorliegenden Untersuchungen muss man annehmen, dass sie den Osteoblasten des Knochengewebes entstammt. Von dort gelangt sie ins Blut und wird über die Leber in die Galle ausgeschieden.

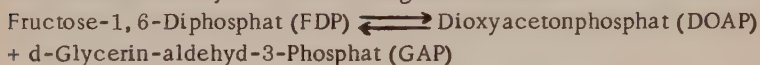
Ihre Bestimmung ist eine wichtige Methode zur Differentialdiagnose von Lebererkrankungen. Während nämlich bei einer Leberparenchymschädigung normale Aktivitäten gemessen werden, sind sie beim Gallengangsverschlussyndrom sehr stark erhöht.

Für uns war ihre Bestimmung deshalb von Bedeutung, weil sie eine gewisse Abgrenzung zwischen einem, während der Behandlung mit BH 135 zufällig auftretenden Stauungsikterus und einer evtl. tablettenbedingten Leberschädigung ermöglicht hätte.

Der in der Tabelle zugrundeliegende Normalwert der alkalischen Phosphatase beträgt 3,7 - 13,1 KAE = King-Armstrong-Einheiten.

## 2. Bestimmung der Fructose-1, 6-Diphosphat-Aldolase-Muskelaaldolase

Die Aldolase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion:



Das Ferment ist im Serum gesunder Versuchspersonen nur in geringen Mengen vorhanden.

Besondere Spezifität kommt der Fermentaktivität der Aldolase bei der Differentialdiagnose der Lebererkrankungen zu. Bei der akuten Hepatitis findet man in den ersten Wochen Aktivitäten, die durchschnittlich das 7 - 20fache der Norm betragen können. Die initial steil ansteigende Aktivitätskurve geht dabei im Allgemeinen dem Ansteigen des Serum-Bilirubinspiegels voraus, die Aldolase eignet sich deshalb ebenfalls zur Frühdiagnostik von Leberparenchymschäden.

Bei chronischen Lebererkrankungen, also in Fällen, bei denen kein akuter Untergang von Parenchym erfolgt, sind die Aldolase-Werte dagegen nicht erhöht. Der Normalwert der Aldolase beträgt bis zu 11 Einheiten nach Wroblewski.

## 4. Bestimmung der Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (SGPT)

Das Enzym katalysiert die Reaktion:



Die Aktivität dieses Fermentes im Serum verhält sich ähnlich wie die der SGOT mit dem Unterschied, dass bei vergleichender Aktivitätsmessung beim Herzinfarkt die Aktivitäten der SGPT immer unter denen der SGOT liegen, aber sonst annähernd gleichlaufend sich verändern.

Die besondere Bedeutung der SGPT liegt in der Erkennung von Leberparenchymschäden wo sie, wie bereits beschrieben, eine Frühdiagnostik 2 - 3 Wochen vor der klinischen Manifestation einer Hepatitis durch ihre erhöhte Aktivität im Serum erlaubt. Ihre Bestimmung war deshalb für uns besonders auch im Interesse

der mit BH 135 behandelten Patienten sehr wichtig. Normalwert im Serum:  
5 - 35 E nach Wroblewski.

# T A B E L L E I V a

Takata, Serumbilirubin, Alkalische Serumphosphatase, Aldolase, SGPT u. SGOT  
vor Behandlung mit dem Sulfonylharnstoffpräparat BH 135.

| Fall | Dosierung | Takata | Bilirubin | Alkal.Ph. | Aldolase | SGPT | SGOT |
|------|-----------|--------|-----------|-----------|----------|------|------|
| 1    | 2 Tbl.    | 100    | 0,54      | 4,3       | 10,4     | 37,8 | 37,8 |
| 2    | 1 Tbl.    | 100    | 0,69      | 5,1       | 9,6      | 22,7 | 15,1 |
| 3    | 1 Tbl.    | 100    | 0,39      | 2,46      | 16,5     | 24,6 | 18,9 |
| 4    | 1 Tbl.    | 100    | 0,64      | 3,5       | 18,9     | 64,3 | 37,8 |
| 5    | 1 Tbl.    | 100    | 0,53      | 4,5       | 15,4     | 56,7 | 56,7 |
| 6    | 1 Tbl.    | 100    | 0,46      | 2,13      | 13,4     | 28,4 | 22,7 |
| 7    | 2 Tbl.    | 100    | 0,60      | 2,21      | 10,6     | 22,7 | 22,7 |
| 8    | 2 Tbl.    | 100    | 0,41      | 5,61      | 5,3      | 18,9 | 15,1 |
| 9    | 2 Tbl.    | 100    | 0,63      | 3,4       | 3,4      | 37,8 | 22,7 |
| 10   | 3 Tbl.    | 100    | 0,57      | 4,4       | 22,5     | 43,5 | 31,8 |
| 11   | 2 Tbl.    | 100    | 0,55      | 6,46      | 11,6     | 28,8 | 18,9 |
| 12   | 1 Tbl.    | 100    | 0,52      | 5,73      | 8,9      | 22,6 | 16,4 |
| 13   | 1 Tbl.    | 100    | 0,48      | 7,2       | 12,3     | 23,4 | 20,5 |
| 14   | 2 Tbl.    | 100    | 0,6       | 2,55      | 9,6      | 13,2 | 7,6  |
| 15   | 2 Tbl.    | 100    | 0,58      | 1,9       | 17,4     | 18,9 | 22,7 |
| 16   | 2 Tbl.    | 100    | 0,32      | 2,46      | 11,6     | 40,2 | 37,8 |
| 17   | 3 Tbl.    | 100    | 0,46      | 2,72      | 12,5     | 15,7 | 15,1 |
| 18   | 1 Tbl.    | 100    | 0,55      | 4,9       | 17,4     | 75,6 | 28,8 |
| 19   | 2 Tbl.    | 100    | 0,52      | 3,95      | 15,4     | 24,6 | 11,3 |

Normalwerte der Serumfermentaktivitäten:

Alkal. Serumphosphat. 3,7-13,1 E (King-Armstrong)

Aldolase -11 E Wroblewski

SGPT 5-35 E "

SGOT 4-44 E "

## T A B E L L E IVb

Takata, Serumbilirubin, Alkalische Serumphosphatase, Aldolase, SGPT u. SGOT  
4- Wochen nach Beginn der Behandlung mit BH 135.

| Fall | Dosierung | Takata | Bilirubin | Alkal.Ph. | Aldolase | SGPT | SGOT |
|------|-----------|--------|-----------|-----------|----------|------|------|
| 1    | 2 Tbl.    | 100    | 0,56      | 3,8       | 15,4     | 18,9 | 28,9 |
| 2    | 1 Tbl.    | 100    | 0,49      | 3,74      | 11,6     | 18,9 | 15,1 |
| 3    | 1 Tbl.    | 100    | 0,52      | 2,04      | 12,2     | 28,3 | 22,7 |
| 4    | 1 Tbl.    | 100    | 0,56      | 4,2       | 9,5      | 75,6 | 26,5 |
| 5    | 1 Tbl.    | 100    | 0,60      | 4,59      | 11,2     | 40,5 | 34,0 |
| 6    | 1 Tbl.    | 100    | 0,51      | 2,13      | 13,5     | 28,4 | 22,9 |
| 7    | 2 Tbl.    | 100    | 0,53      | 3,64      | 10,6     | 22,7 | 21,8 |
| 8    | 2 Tbl.    | 100    | 0,48      | 6,3       | 10,4     | 26,4 | 37,8 |
| 9    | 2 Tbl.    | 100    | 0,62      | 3,12      | 9,6      | 26,4 | 18,9 |
| 10   | 3 Tbl.    | 100    | 0,61      | 4,51      | 9,3      | 43,5 | 31,8 |
| 11   | 2 Tbl.    | 100    | 0,58      | 5,43      | 8,6      | 30,0 | 30,0 |
| 12   | 1 Tbl.    | 100    | 0,49      | 6,4       | 8,9      | 28,7 | 26,5 |
| 13   | 1 Tbl.    | 100    | 0,58      | 8,6       | 7,4      | 30,8 | 28,9 |
| 14   | 2 Tbl.    | 100    | 0,62      | 5,78      | 9,6      | 22,9 | 22,9 |
| 15   | 2 Tbl.    | 100    | 0,49      | 2,3       | 10,2     | 37,8 | 36,8 |
| 16   | 2 Tbl.    | 100    | 0,39      | 2,46      | 10,4     | 36,2 | 35,4 |
| 17   | 3 Tbl.    | 100    | 0,49      | 1,36      | 12,4     | 35,8 | 34,6 |
| 18   | 1 Tbl.    | 100    | 0,58      | 6,52      | 13,3     | 36,8 | 30,2 |
| 19   | 2 Tbl.    | 100    | 0,49      | 4,06      | 8,4      | 17,6 | 14,9 |

# TABELLE IVc

Takata, Serumbilirubin, Alkalische Serumphosphatase, Aldolase, SGPT u. SGOT  
3-6 Monate nach Beginn der Behandlung mit BH 135.

| Fall | Dosierung | Takata | Bilirubin | Alkal.Ph. | Aldolase | SGPT | SGOT |
|------|-----------|--------|-----------|-----------|----------|------|------|
| 1    | 2 Tbl.    | 100    | 0,53      | 4,0       | 13,5     | 20,8 | 20,8 |
| 2    | 1 Tbl.    | 100    | 0,5       | 7,65      | 11,6     | 18,9 | 15,1 |
| 3    | 1 Tbl.    | 100    | 0,56      | 3,23      | 12,6     | 22,7 | 30,8 |
| 4    | 1 Tbl.    | 100    | 0,48      | 4,5       | 8,9      | 18,9 | 21,8 |
| 5    | 1 Tbl.    | 100    | 0,57      | 5,78      | 10,9     | 40,5 | 40,5 |
| 6    | 1 Tbl.    | 100    | 0,43      | 3,6       | 9,8      | 15,1 | 11,3 |
| 7    | 2 Tbl.    | 100    | 0,51      | 3,95      | 11,3     | 18,9 | 13,3 |
| 8    | 2 Tbl.    | 100    | 0,39      | 5,3       | 6,8      | 18,9 | 26,4 |
| 9    | 2 Tbl.    | 100    | 0,58      | 12,3      | 7,8      | 20,8 | 18,9 |
| 10   | 3 Tbl.    | 100    | 0,6       | 5,3       | 9,7      | 38,9 | 33,2 |
| 11   | 2 Tbl.    | 100    | 0,47      | 5,6       | 9,7      | 28,9 | 27,6 |
| 12   | 1 Tbl.    | 100    | 0,4       | 7,34      | 10,2     | 30,2 | 29,4 |
| 13   | 1 Tbl.    | 100    | 0,61      | 7,3       | 8,6      | 35,4 | 35,4 |
| 14   | 2 Tbl.    | 100    | 0,56      | 4,9       | 10,0     | 23,0 | 21,8 |
| 15   | 2 Tbl.    | 100    | 0,48      | 3,83      | 16,4     | 18,9 | 15,1 |
| 16   | 2 Tbl.    | 100    | 0,32      | 4,25      | 8,9      | 37,0 | 35,9 |
| 17   | 3 Tbl.    | 100    | 0,5       | 2,3       | 10,6     | 37,2 | 37,2 |
| 18   | 1 Tbl.    | 100    | 0,56      | 5,1       | 11,6     | 45,2 | 40,3 |
| 19   | 2 Tbl.    | 100    | 0,45      | 5,3       | 9,7      | 18,6 | 18,6 |

Aus der Tabelle IV a (siehe Seite 31) geht hervor, dass serologisch vor der Behandlung mit BH 135 auf Grund der innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite vollkommen normalen Serumfermentaktivitäten, des normalen Serumbilirubins und Takata bei keinem der Patienten, in vollkommener Übereinstimmung mit der Untersuchung am Krankenbett, eine objektiv zu erfassende Leberschädigung vorlag.

Dies festzustellen war uns besonders wichtig, da einerseits eine Dauermedikation mit einem klinisch noch nicht erprobten Präparat bei einem bereits lebergeschädigten Patienten gegenindiziert gewesen wäre und andererseits ein bereits manifester und deshalb nicht auf die Behandlung mit BH 135 zurückzuführender Leberparenchymschaden natürlich vorher ausgeschlossen werden musste.

Es muss auch betont werden, dass wir, etwa im Vergleich zu den hohen Dosen im Tierexperiment, die zu einer geringfügigen Leberverfettung führten und dem Einstellungsmodus, der uns mit einer Initialdosis von 6 Tabletten BH 135 = 1,2 g von der Firma Hoechst vorgeschlagen wurde, bereits von Anfang der Tablettenbehandlung an mit der durchschnittlichen Dosis von 2 Tabletten BH 135 = 400 mg eine sehr niedrige Dosierung einhielten und auf eine gute diätetische Einstel-

lung (220 g Kh., 60 g Fett und 80 g Eiweiss) besonderen Wert legten.

Auch darf, soweit wir dies beurteilen konnten, von den mit BH 135 behandelten Patienten gesagt werden, dass sie sowohl im Hinblick auf eine regelmäßige Einnahme ihrer Tabletten als auch auf das Einhalten der Diät, insbesondere der Fettbeschränkung und der Alkoholabstinenz, die bezüglich der Leberverträglichkeit sehr wichtig war, diszipliniert waren.

Diese Angaben sind deshalb notwendig, da, wie uns von der Firma Hoechst mitgeteilt wurde, an anderen Kliniken, die ebenfalls Untersuchungen über die Leberverträglichkeit unter der oralen Diabetesbehandlung mit BH 135 durchführten, Hepatitisfälle aufgetreten sein sollen, weshalb das Präparat nicht in den Handel kommen soll.

Wir konnten, wie die Tabellen IV b und c (siehe Seite 32 und 33) zeigen, weder serologisch, noch aus dem klinischen Verlauf eine Leberschädigung, insbesondere einen Fall von Hepatitis beobachten.

In Bezug auf die gute Verträglichkeit und das Fehlen sonstiger Nebenwirkungen stimmen dagegen unsere Beobachtungen mit denen an anderen Kliniken überein.

Mitbestimmend dafür, dass das Präparat nicht in den Handel kommt, dürfte vielleicht auch gewesen sein, dass nach unseren Erfahrungen BH 135, wenn man von seiner leichteren Einnehmbarkeit absieht, keinen erheblichen Vorteil gegenüber so guten Präparaten wie BZ 55 und D 860 aufweist.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird berichtet über geschichtliche Entwicklung, Wirkungsweise, Indikationsgebiet, Verträglichkeit und Nebenerscheinungen der Sulfonylharnstoffpräparate im allgemeinen, speziell bei einem neuen Versuchspräparat dieser Reihe, BH 135.

1. Die Wirkungsweise sämtlicher SH-Präparate ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt, am wahrscheinlichsten dürfte die Ansicht sein, dass es zu einer Stimulierung der B-Zellen, bzw. zu einer Ausschüttung der dort in Granula vorliegenden Depot-Form des Insulins kommt.
2. Den klinischen Erfahrungen nach stellt das Indikationsgebiet für die orale Diabetestherapie mit SH-Präparaten im wesentlichen den Diabetes der Altersgrenze zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr dar. Wie STEIGERWALDT zeigen konnte, ist die beste Wirkung beim sog. "Insulinhemmungsdiabetes" gegeben, wesentlich weniger wirksam dürften die SH beim wirklichen Gegenregulationstyp (Typendiagnostik durch Insulinbelastungsprobe nach STEIGERWALDT) sein. Beim Insulinmangeldiabetes dagegen sind sie nur in Ausnahmefällen, evtl. zusätzlich zum Insulin, wirksam.
3. Die Verträglichkeit von BZ 55 und D 860 muss heute, nach 5-jähriger klinischer Erfahrung, als gut bezeichnet werden, wenn es auch vereinzelt bei der Behandlung mit BZ 55, allerdings meist nur bei zu hoher Dosierung, zu allergischem Fieber und Hautreaktionen und zu Nebenerscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes kommen kann. In der anglo-amerikanischen Literatur sind darüberhinaus Einwirkungen auf das Blutbild beschrieben worden, im mitteleuropäischen Raum hingegen wurden sie in dieser Form nicht beobachtet.
4. Die Tatsache, dass man bei einer SH-Dauermedikation relativ grosse Mengen wirksamer Substanz zur Erzielung des blutzuckersenkenden Effektes geben muss (2 - 3 verhältnismässig grosse Tabletten BZ 55 und D 860 täglich) veranlasste die Forschung zur Suche nach weiteren SH-Derivaten, die den bei geringerer verabreichter Substanzmenge gleichen, oder vielleicht noch besseren blutzuckersenkenden Effekt aufweisen als die bisherigen Präparate. Es wird in diesem Zusammenhang über ein neues Versuchspräparat berichtet (BH 135), das pharmakologisch der Gruppe der SH-Präparate zuzuordnen ist.
5. Die antidiabetische Wirkung dieses an unserer Klinik besonders erprobten Präparates BH 135 war so zu beurteilen, dass ungefähr 200 mg = 1 Tablette Substanz des neuen Präparates 500 mg der Präparate BZ 55 und D 860 entsprachen, wobei die Wirkungsdauer etwas länger als beim D 860 und kürzer als beim BZ 55 anzunehmen ist.
6. Die Verträglichkeit des neuen Präparates war nach unserer klinischen Erfahrung

sehr gut, es traten keinerlei Nebenerscheinungen auf. Die speziellen Untersuchungen wie fortlaufende Blutbild- und Urinkontrollen und besonders hinsichtlich der Leberverträglichkeit durch fortlaufende Untersuchungen der Serumfermentaktivitäten von alkalischer Phosphatase, Aldolase, SGPT und SGOT ergaben während der Versuchsdauer von 6 Monaten keine pathologischen Abweichungen.

Die Tatsache, dass bei anderen Untersuchern im Gegensatz zu uns Nebenwirkungen auf die Leber beobachtet wurden, könnte vielleicht dadurch zu erklären sein, dass bei den von uns untersuchten Patienten von vorneherein Kranke mit objektiv fassbaren Leberschäden ausgeschlossen wurden und bei uns ausserdem unter der Vermeidung einer hohen Initialdosis die Erhaltungsdosis mit 1 - 2 Tabletten (200 - 400 mg) BH 135 sehr niedrig gehalten wurde.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. STEIGERWALDT für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit meinen wärmsten Dank aussprechen.

Desgleichen danke ich Herrn Dr. R. KINK für die unermüdliche Hilfe, die er mir bei der Durchführung der Arbeit zuteil werden liess.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Steigerwaldt F.: "Neue Möglichkeiten in der Diabetestherapie" - Sonderdruck aus "Bayerisches Ärzteblatt", Heft 3, 1956
2. Steigerwaldt F.: "Perorale Therapie des Diabetes mellitus" - Sonderdruck aus "Die Therapiewoche" Heft 7, 1957
3. Steigerwaldt F.: "Neue Möglichkeiten in der Diabetestherapie" - Sonderdruck aus "Medizinische Monatsschrift", Jahrgang 9, Heft 12, 1955
4. Steigerwaldt F.: "Die orale Diabetestherapie" - Sonderdruck aus "Der Internist", 1. Jahrgang, Heft 7, Oktober 1960
5. Steigerwaldt F. und Wiedenbauer, A.:  
"Über die Insulinempfindlichkeit des Diabetes mellitus" - Sonderdruck aus "Medizinische Monatsschrift", Heft 11, November 1957
6. Dtsch. Med. Wschr.: 81. Jahrgang (1956), Nr. 21, Nr. 22 - Sonderdruck
7. Dtsch. Med. Wschr.: 82. Jahrgang (1957), Nr. 36 - Sonderdruck
8. Bänder A.: "Zum Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonylharnstoffe D 860 und BZ 55" - Sonderdruck aus "Dtsch. Med. Wschr.", 84. Jahrgang (1959), Nr. 21
9. Mehnert H.: "Über Wirkungsweise und Indikationsbereich oraler Antidiabetica" - Sonderdruck aus "Dtsch. Med. Wschr.", 83. Jahrgang (1958) Nr. 30
10. Ferner H.: "Morphologische und experimentelle Grundlagen für die Möglichkeit einer neuen Diabetesbehandlung" - Aus "Materia Medica Nordmark", Oktober 1955, S. 385
11. Schoen R. und Südhof H.:  
"Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose Innerer Krankheiten" - 1960, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
12. Farbwerke Hoechst AG: Broschüre über BH 135
13. Kramsch D.: "Über die Nebenerscheinungen bei der oralen Diabetes-therapie" - Inauguraldissertation (1959)
14. Boehringer: "Broschüren zur Bestimmung der Alkalischen Phosphatase SGPT-Test, Aldolase-Test".

## LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. 3. 1936 in Straubing als Sohn des Lehrerehepaars Franz und Anna Alt geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Straubing trat ich dort 1947 in die Ludwigsoberrealschule ein, an der ich 1955 absolvierte. Inzwischen war 1951 mein Vater, 1953 meine Mutter gestorben, so dass ich als Vollwaise zusammen mit meinen beiden Geschwistern von Straubing nach dem benachbarten Bogen zu meinem Onkel übersiedelte.

Im November 1955 immatrikulierte ich mich an der Universität München zum Medizinstudium.

Nach dem Bestehen der ärztlichen Vorprüfung im März 1957 beendete ich mein Medizinstudium in München mit dem medizinischen Staatsexamen am 20. Juni 1960.

Meine Tätigkeit als Medizinalassistent nahm ich am 1. 8. 1960 an der III. Medizinischen Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. Dr. F. Steigerwaldt) des städtischen Krankenhauses München-Schwabing auf.





